Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. G. P. Scheurlen

Zur Methodik, Physiologie und Pathologie der Serum- und Urinphenole mit besonderer Berücksichtigung des Jleus

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1970

vorgelegt von
HEINRICH DEESZ

1971

Dekan: Prof. Dr. med. G. Dhom
Referent: Prof. Dr. med. D. Müting

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. G. P. Scheurlen

Zur Methodik, Physiologie und Pathologie der Serum- und Urinphenole mit besonderer Berücksichtigung des Ileus

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1970

vorgelegt von
HEINRICH DEESZ

Dekan: Prof. Dr. med. G. Dhom
Referent: Prof. Dr. med. D. Müting

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 13. 3. 1971 abgelegt.

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung und Fragestellung S. 1

II. Biochemie der Phenole S. 8

1. Chemische Natur S. 8
2. Azidität S. 10
3. Ätherlöslichkeit und Dampfflüchtigkeit S. 11
4. Reaktionen S. 12
5. Die Phenolkörper des menschlichen Urins und Serums S. 15
6. Der Stoffwechsel der Phenolkörper im menschlichen Organismus S. 26
7. Der Stoffwechsel der einzelnen Phenolgruppen im menschlichen Organismus S. 33

III. Methodik S. 36

1. Allgemeine Bemerkungen S. 36
2. Apparatur S. 39
3. Nachweisreaktionen S. 41
   a. Urin S. 41
   b. Serum S. 48
4. Durchführung der Farbreaktionen und Grundversuche S. 49
   a. Urin S. 49
   b. Serum S. 68

IV. Ergebnisse S. 82

A. Untersuchungen über die Konzentration der freien und gebundenen Phenole und aromatischen Hydroxysäuren im Serum und 24 Stunden - Urin Gesunder und Ileuskranker S. 82

B. Ergebnisse S. 88

V. Besprechung der Ergebnisse S. 114

VI. Zusammenfassung S. 121

VII. Literaturverzeichnis S. 125

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

BECHER (3) gab im Jahre 1924 eine einfache Methode an, mit der sich im Serum nach Enteiweißung noch aromatische Substanzen nachweisen lassen. Der Nachweis beruht auf einer Nitrierung des aromatischen Ringes. Die Reaktion erhielt den Namen Xanthoproteinprobe, da die entstandenen Nitroverbindungen in alkalischem Milieu eine schwach gelbe Färbung zeigen. Die Farbintensität kann durch Vergleich mit einer dünnen Kaliumbichromatlösung kolorimetrisch quantitativ gemessen werden. BECHER (3, 1924) wies nach, daß die für die Reaktion verantwortlichen aromatischen Substanzen in zwei Gruppen zerfallen :

1. eine ätherunlösliche, stickstoffhaltige Fraktion, der vor allem die aromatischen Aminosäuren und höhere Eiweißspaltprodukte angehören;

2. eine hauptsächlich erst nach Hydrolyse ätherlösliche Fraktion, in der Phenole und aromatische Hydroxysäuren enthalten sind. Diese Verbindungen entstehen zum größten Teil, wie seit den Arbeiten BAUMANNs (2, 1879 - 1886) bekannt ist, bei der Darmfäulnis nicht resorbierter Eiweißkörper; sie werden durch die Darmschleimhaut aufgenommen und gelangen so in die Blutbahn.

BECHER (4, 1924) konnte nachweisen, daß bei der Niereninsuffizienz mit Retention harnpflichtiger Substanzen beide Fraktionen, vor allem aber die zweite, im Serum vermehrt sind. Außer-

dem glaubte BECHER (3, 1924) eine bessere Korrelation des Schweregrades einer Niereninsuffizienz mit der Höhe der ätherlöslichen Fraktion als mit dem Anstieg anderer harnpflichtiger Substanzen (z.B. Rest - N oder Harnstoff) zu erkennen. BECHER und seine Mitarbeiter DOENECKE, HERMANN, KOCH, LITZNER und TÄGLICH (5 - 27, 1924 - 1940) versuchten in den folgenden Jahren einen Zusammenhang zwischen dem Gehalt des Blutes und Liquor cerebrospinalis an Phenolen und aromatischen Hydroxysäuren mit der Symptomatik des urämischen Komas nachzuweisen. Das klinische Bild dieses Komas gleicht in mancher Beziehung dem der chronischen Phenolvergiftung. So liegen die Phenolwerte im Blut bei einer mittelschweren Phenolvergiftung nicht wesentlich höher als bei einer schweren Niereninsuffizienz. Auch bei stärkerer Retention der genannten aromatischen Substanzen im Blut konnten bei negativem Nachweis im Liquor cerebrospinalis keine urämischen Symptome beobachtet werden. Erst nach Auftreten von Phenolkörpern im Liquor cerebrospinalis bei gleichzeitig sehr hohen Serumkonzentrationen waren auch klinische Zeichen einer Urämie vorhanden. Das bedeutet, daß die Phenole und aromatischen Hydroxysäuren erst, nachdem sie die Blut - Liquor - Schranke überwunden haben, pathologische Wirkungen am Z N S entfalten können. Wenn es gelang, durch eine entsprechende Kohlehydrat - Fett - Diät den Blutphenolwert herabzusetzen, kam es auch zu einer Besserung der klinischen Symptome der Urämie.

Außerdem besteht die Möglichkeit, daß die retinierten aromatischen Hydroxysäuren für die Entstehung der urämischen Azidose

mitverantwortlich sind.

Die genannten Autoren konnten weiter nachweisen, daß vor allem die ohne vorherige Hydrolyse ätherlöslichen, also freien Phenolkörper für die toxische Wirkung verantwortlich sind. Die von BAUMANN (1, 1876) sowie KÜLZ (55, 1883) und SALKOWSKI und NEUBERG (64, 1907) als normale Stoffwechselprodukte der Darmfäulnissubstanzen im Urin nachgewiesenen Phenol - Schwefelsäure bzw. Phenol - Glukuronsäureverbindungen gehören der erst nach Hydrolyse ätherlöslichen Fraktion an. Sie stellen deutlich weniger toxische Verbindungen als die in freier Form vorliegenden dar. Von BECHER wurde auch die Möglichkeit diskutiert, ob es bei Nierenerkrankungen mit schwerer Niereninsuffizienz und erheblicher Retention von Phenolkörpern nicht zu einer Störung des Stoffwechsels der Phenolkörper (Bindung an Schwefel - bzw. Glukuronsäure) kommt, und die Konzentration der freien Phenolkörper dadurch noch erhöht wird.

OPPENHEIM, VANNINI, DE JAGO und ANGARANO (60, 1956) fanden ebenfalls eine deutliche Beziehung zwischen der Konzentration der aromatischen Substanzen im Blut mit der Symptomatik der Urämie; außerdem wurde ein gleichsinniges Verhalten des Serum - Kreatinins beobachtet.

Zu ähnlichen Ergebnissen waren bereits POLAYES, LEDERER und FRADKIN (61, 1928) gekommen.

KORBELAR, VESELA und OBR (53, 1950) bezeichneten die von ihnen ebenfalls bei Nierenkranken mit Insuffizienz festgestellte

Retention der Phenolkörper im Blut als empfindlichen Indikator für präurämische Zustände. Sie glauben aber nicht, daß die retinierten Phenole ein wesentlicher ursächlicher Faktor für das Zustandekommen der Urämie ist. Sie fanden auch keine konstante Beziehung zwischen der Konzentration der Blutphenole mit dem Schweregrad der Urämie oder der Rest - N Erhöhung. Sie räumten aber ein, daß die Phenolkörper eine gewisse Rolle in der Pathogenese der Urämie spielen könnten.

SCHMIDT, MC ELVAIN und BOWEN (70, 1950) fanden, daß die sehr toxischen freien Phenole (Phenole, p - Kresol) selbst beim Vorliegen schwerer urämischer Symptome oder bei einer erheblichen Rest - N Erhöhung nicht oder kaum erhöht im Serum nachweisbar sind. Dagegen fand sich bei urämischen Patienten die Fraktion der gebundenen Phenole bis zum 18 - fachen des Normalwertes erhöht. Auch die Fraktionen der freien (bis zum 17 - fachen des Normalwertes) und gebundenen (bis zum 23 - fachen des Normalwertes) aromatischen Hydroxysäuren waren beim Vorliegen einer Urämie stark erhöht. Wie Tierversuche zeigten, waren die Fraktionen der gebundenen Phenole sowie die der freien und gebundenen aromatischen Hydroxysäuren nur wenig toxisch. Es wurde deshalb von den Autoren geschlossen, daß die Symptomatik der Urämie durch andere Faktoren als die retinierten Phenolkörper bedingt sein muß. Diese Ergebnisse schienen die Bestätigung für die bei Tierexperimenten gewonnenen Befunde von WALLACE, LITTLE und ROBB (74, 1948) zu sein. Die Autoren hatten bei nephrektomierten Hunden keinen Zusammenhang zwischen

der Phenolkonzentration des Serums und dem Schweregrad des urämischen Komas nachweisen können.

GABERMAN, ATLAS, ISAACS, KAMMERLING und EHRLICH (40, 1951) bestätigten wieder die Ergebnisse BECHERs. Sie fanden bei urämischen Patienten zwischen der Intensität der urämischen Symptome und dem Phenolgehalt des Serums eine deutliche Korrelation. Sie glaubten, daß ein erhöhter Serum - Phenolspiegel bei Niereninsuffizienz eine schlechte Prognose bedeutet.

Auch HUBBARD, KENNY und HEZEN (49, 1942) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Auch sie fanden eine Beziehung zwischen dem Schweregrad der Urämie und der Höhe der Blutphenole, wobei allerdings die einzelnen Phenolfraktionen ein nicht ganz gleichsinniges Verhalten im Vergleich zum Anstieg des Xanthoprotein - Wertes zeigten.

Noch zahlreiche andere Autoren (MASON, RESNIK, MINOT, RAINEY PILCHER und HARRISON 57, 1937; KENNY und HUBBARD 50, 1939; DICKES 34, 1942; ROEN 63, 1944; NESBIT, BURK und OLSEN 58, 1946; HARTNETT 46, 1948; GIOVANETTI, CIONI und DELLA SANTA 41, 1957; DUNN, WEINSTEIN, MAXWELL und KLEEMAN 37, 1958) kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie BECHER. Sie folgerten daraus ebenfalls eine Beziehung zwischen der Höhe des Blutphenolspiegels und der Pathogenese der Urämie.

Außerdem wurde den Phenolen bei der Entstehung der Anämie der Nierenerkrankungen eine gewisse Rolle zugesprochen; (BECHER 14, 1930; DUNN, WEINSTEIN, MAXWELL und KLEEMAN 37, 1958).

DOENECKE (36, 1932) brachte die Thrombopenie der Urämie ebenfalls mit der Retention der Phenolkörper im Serum in Zusammenhang (Schädigung des hämopoetischen Systems). RAAB (62, 1944) vermutete eine Beziehung zwischen der Höhe der Catechol - bzw. Phenol - Konzentration im Serum und den E K G - Veränderungen sowie der Herzinsuffizienz der Urämiepatienten.

Auch beim Vorliegen einer perniziösen Anämie und verschiedener anderer Bluterkrankungen konnten deutlich erhöhte Serum - und Urinkonzentrationen der Phenolkörper beobachtet werden (BECHER, DOENECKE und LITZNER 18, 1926; BECHER und HERMANN 19, 1926; BECHER, LITZNER und TÄGLICH 25, 1925; BECHER, LITZNER und TÄGLICH 26, 1926; SWENDSEID, WANDRUFF und BETHELL 66, 1947).

Über die Möglichkeit einer " intestinalen Autointoxikation " durch Darmfäulnisprodukte wurde ausführlich von BECHER (16, 1937; 17, 1938), GUTZEIT (42, 1938) und NISSLE (59, 1938) auf der IV. Tagung der Gesellschaft für Verdauungs - und Stoffwechselkrankheiten diskutiert.

BECHER und Mitarbeiter (13, 1930; 18, 1926; 19, 1926; 25, 1925; 26, 1926) stellten bei verschiedenen Lebererkrankungen ebenfalls eine erhöhte Blutkonzentration der Phenolkörper fest. Inwieweit ein Zusammenhang der Symptomatik des Coma hepaticum und der Höhe bzw. der Zusammensetzung der Blutphenole besteht, wurde ausführlich in der Inauguraldissertation von STUMPF (72, 1969) besprochen.

Da von den verschiedenen genannten Autoren zum Teil doch sehr

widersprüchliche Ergebnisse erzielt wurden und sehr verschiedene, meist ziemlich aufwendige Nachweismethoden angewandt wurden, ist es die Aufgabe dieser Arbeit, eine exakte, für klinische Zwecke brauchbare Methode zum Nachweis der Phenole und aromatischen Hydroxysäuren im Urin und Serum zu entwickeln, um zu einer Aussage über den pathogenetischen Wert der Phenolkörper bei verschiedenen Erkrankungen zu gelangen. Außerdem soll der Einfluß verschiedener Kostformen auf die Ausscheidung der Phenolkörper im Urin mit dem Ziel untersucht werden, die Streuung der Normalwerte zu verringern, die bei allen in der Literatur angegebenen Methoden sehr erheblich war. Weiter wird die Serumkonzentration der Phenolkörper bei Ileuspatienten mit verschiedenem Schweregrad der Erkrankung untersucht. Die letzteren Untersuchungen wurden durchgeführt, da sie für Internisten wie Chirurgen von großer praktischer Bedeutung sind.

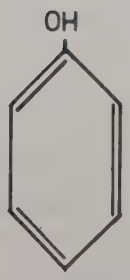
Der Nachweis der Phenole und aromatischen Hydroxysäuren wurde kolorimetrisch mit Gruppenreaktionen durchgeführt. Eine Trennung der verschiedenen Phenole durch Chromatographie war mit den zu Beginn dieser Arbeit (1961) bekannten Methoden nur sehr schwer (aromatische Hydroxysäuren) oder kaum (Phenole) möglich. Erst mit der Einführung der Dünnschichtchromatographie (1962) konnten brauchbare Methoden zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung der einzelnen Phenolkörper entwickelt werden.

II. BIOCHEMIE DER PHENOLE

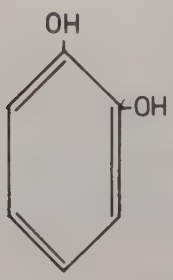
(dieses Kapitel wurde unter Verwendung folgender Literatur= stellen geschrieben : 29, 31, 32, 38, 39, 43, 44, 45, 47, 50, 51, 54, 56, 75)

1. Chemische Natur

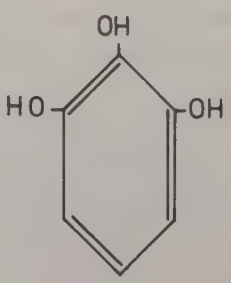
Phenole stellen aromatische Verbindungen dar, die direkt an ei= nem Benzol - oder heterocyclischen Ringsystem neben anderen möglichen Substituenten eine oder mehrere Hydroxyl - Gruppen tragen. Aromatische Hydroxysäuren sind zusätzlich mit einer Carboxyl - Gruppe entweder direkt am Ringsystem (aromatische Hydroxy - Carbonsäuren) oder in einer Seitenkette (arylsub= stituierte Hydroxy - Carbonsäuren) substituiert. Im folgenden sind einige Phenolkörper in ihrer chemischen Konstitution auf= geführt :



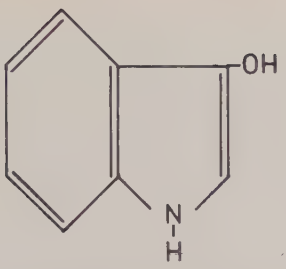
Phenol (mono= hydrisches Phe= nol)



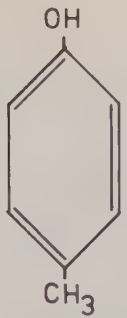
Brenzkatechin (dihydrisches Phenol)



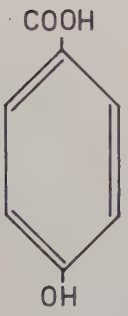
Pyrogallol (trihydrisches Phenol)



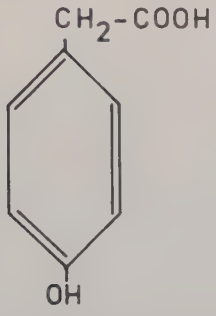
Indoxyl (hetero= cyclisches mono= hydrisches Phenol)



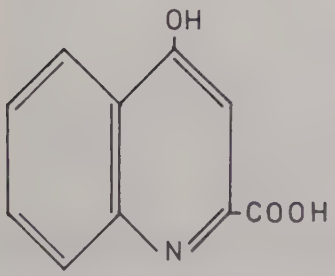
p-Kresol(para sub= stituiertes monohydri= sches Phenol)



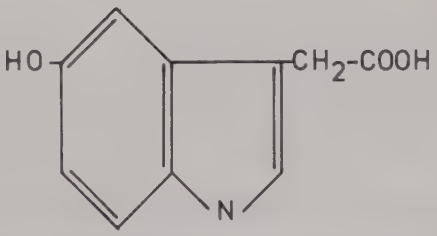
p-Hydroxybenzoe= säure (aromatische Monohydroxy-Car= bonsäure)



p-Hydroxyphenyl= essigsäure (aryl= substituierte Mono= hydroxy-Carbon= säure



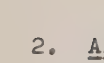
Xanthurensäure (heterocyclische Monohydroxy- Carbonsäure)



5-Hydroxy-Indolyl= essigsäure (heterocy= clische arylsubstitu= ierte Monohydroxy- Carbonsäure)

2. Azidität

Die Phenole besitzen auf Grund der - enolischen Gruppierung



- schwach sauren Charakter. Die Säurekonstanten ($p K_a$) liegen bei den mono - und dihydrischen Phenolen um 10, bei den polyhydrischen Phenolen um 7. Die aromatischen Hydroxysäuren sind auf Grund der zusätzlich vorhandenen Carboxyl - Gruppe stärker sauer. Ihre Säurekonstanten liegen zwischen 4 und 5.

Phenole und aromatische Hydroxysäuren bilden auf Grund dieses Säurecharakters Salze auf Zusatz von Alkalilaugen. Diese Phenolate sind in wässriger Lösung beständig. Durch die verschiedenen Dissoziationskonstanten ($p K_a$) der Phenole und aromatischen Hydroxysäuren bedingt, besteht aber ein Unterschied in ihrem Verhalten gegenüber Natriumbicarbonat (Na_2CO_3); und zwar bilden die Phenole keine Salze mit Natriumbicarbonat, wohl aber die aromatischen Hydroxysäuren. Dementsprechend können Phenolate, die in wässriger Lösung in einem Gemisch mit Salzen der aromatischen Hydroxysäuren vorliegen, selektiv durch Einleiten von CO_2 ausgefällt werden; beziehungsweise lassen sich aus einem Gemisch der beiden Phenolkörper in einem organischen Lösungsmittel (z.B. Diäthyläther $CH_3 - CH_2 > O$ $CH_3 - CH_2 >$) durch Ausschütteln mit Natriumbicarbonat zunächst die aromatischen Hydroxysäuren und durch Ausschütteln mit Natronlauge die Phenole ge-

trennt extrahieren. Außerdem lassen sich die monohydrischen Phenole aus sauren und leicht alkalischen Lösungen (bis zu einem p H von 10 - 10,5), die di - und polyhydrischen Phenole aus leicht sauren und die stärker sauren aromatischen Hydroxysäuren aus sauren Lösungen von einem p H von 3 oder niedriger mit Diäthyläther extrahieren.

3. Ätherlöslichkeit und Dampfflüchtigkeit

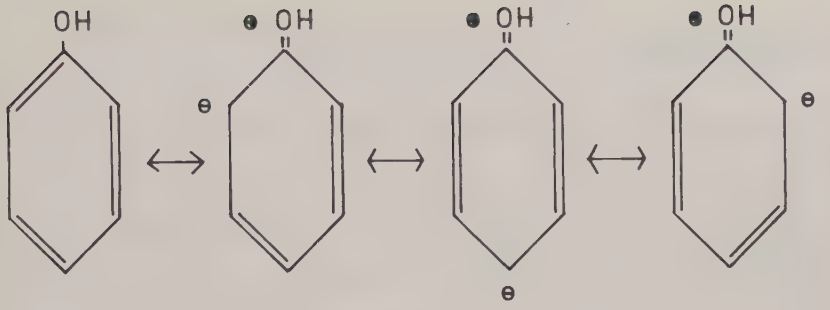
Die einfachen monohydrischen Phenole (Phenol, Kresole) sind dampfflüchtig und ätherlöslich. Sie können daher aus einer wässrigen Lösung sowohl durch Dampfdestillation als auch durch Ätherextraktion in schwach alkalischem Milieu extrahiert werden. Die polyhydrischen Phenole und die aromatischen Hydroxysäuren sind nicht dampfflüchtig, aber ätherlöslich; sie können, wie oben bereits beschrieben wurde, aus sauren wässrigen Lösungen durch Ausschütteln mit Äther extrahiert werden. Die im menschlichen Organismus an Schwefel - oder Glukuronsäure gebundenen Phenolkörper sind nicht ätherlöslich; sie werden es erst nach Hydrolyse mit einer Mineralsäure. Ebenfalls nicht ätherlöslich sind die aromatischen Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan), die aromatischen Amine (z.B. Serotonin, Phenyläthylamin, Tyramin, Dopa, Hydroxytyramin), die Imidazolderivate (z.B. Histamin) sowie die Purinderivate (z.B. Harnsäure).

4. Reaktionen

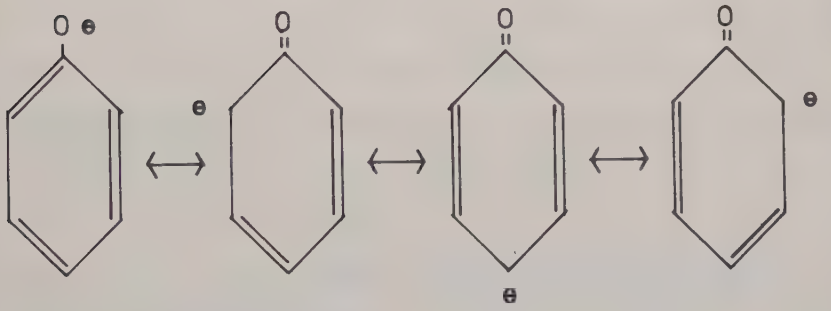
Unter dem Einfluß der Hydroxyl - Gruppe erfährt das chemische Reaktionsvermögen des aromatischen Ringes eine starke Aktivierung; dadurch stellen die Phenole eine Gruppe von Verbindungen dar, die sehr leicht die verschiedensten Umsetzungen eingeht und infolgedessen sehr unbeständig ist.

a. Substitution

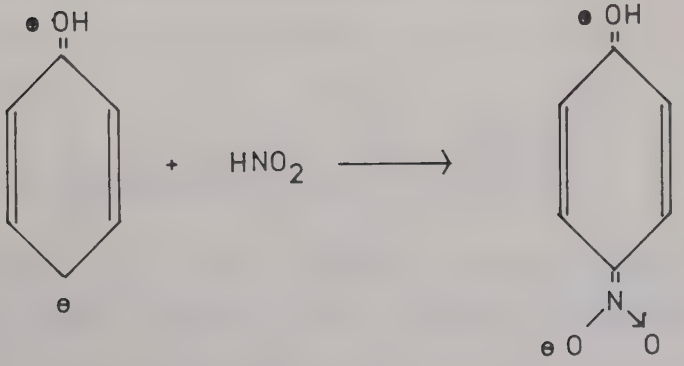
Durch die Fähigkeit des Phenols und in viel stärkerem Maße des Phenolat - Ions zur Ausbildung mesomerer Strukturen sind zahlreiche nucleophile Substitutionsreaktionen sehr leicht möglich. Beispiele hierfür sind die Bildung von 2.4.6. - Tribromphenol, die Nitrosierung oder die Kupplung zu Azokörpern. Bei den letztgenannten Reaktionen wird bevorzugt die ortho - und para - Stellung substituiert, da die Hydroxyl - Gruppe einen sehr starken ortho - und para - dirigierenden Einfluß ausübt, wobei der para - dirigierende gewöhnlich gegenüber dem ortho - dirigierenden überwiegt. Dieser Einfluß wird durch einen induktiven - und Resonanz - Effekt erklärt, der über die Ausbildung mesomerer Strukturen die negative Ladung des Phenolat - Ions auf verschiedene Kohlenstoffatome des Benzolringes verteilt.



Phenol

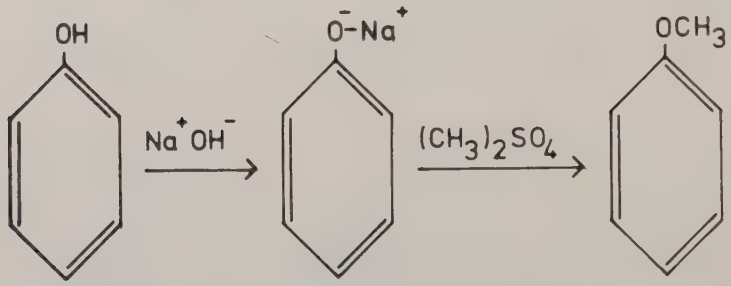


Phenolat - Ion



b. Ätherbildung

In vitro läßt sich diese Reaktion sehr leicht durchführen :



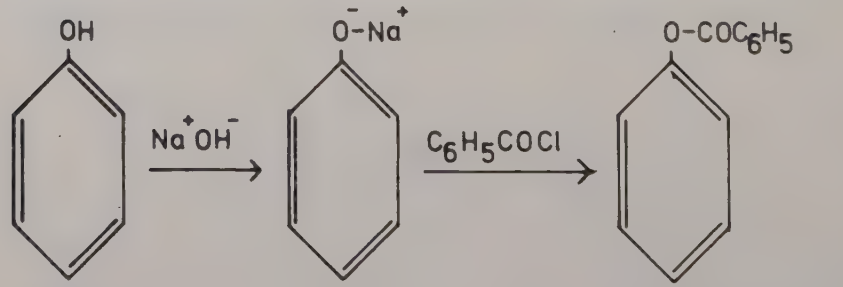
Phenol

Anisol (Phenol-Methyl-Aether)

Auch in den pflanzlichen Phenolen kommen Methyl - und Isopentenyl - Äther sehr häufig vor. Sie werden auch als normale Metaboliten im tierischen Organismus gefunden.

c. Veresterung

In vitro verläuft auch diese Reaktion ohne Schwierigkeiten :



Phenol

Phenylbenzoat

Das natürliche Vorkommen von Phenolestern ist abgesehen von einigen pflanzlichen Phenolen ungewöhnlich. Im normalen tierischen Metabolismus sind sie noch nicht beobachtet worden.

Die unter b. und c. genannten Reaktionen sind Umsetzungen der in diesem Fall als Alkohole aufgefaßten Phenolkörper. Zumindest besteht kein wesentlicher Unterschied zur Verätherung und Veresterung aliphatischer Alkohole.

d. Die Carboxyl - Gruppe der arylsubstituierten Hydroxy - Carbonsäuren neigt sehr zur Veresterung, während diese bei den aromatischen Hydroxy - Carbonsäuren nur sehr schwer möglich ist. Eine weitere Reaktion der Carboxyl - Gruppe besteht in der oxydativen Decarboxylierung.

e. Nachweisreaktionen

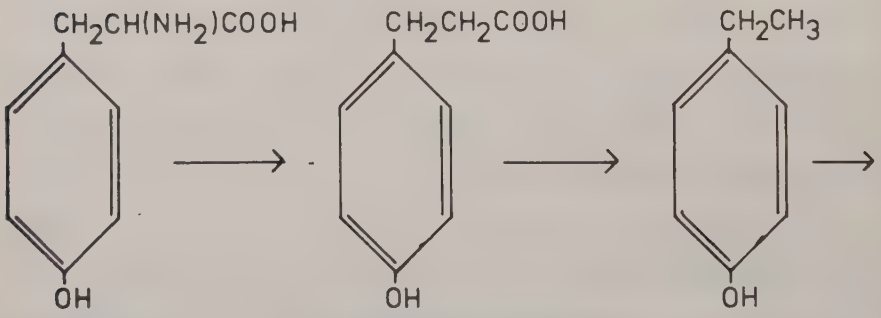
In diesem Zusammenhang sei auf die ausführliche Behandlung der bisher bekannten Reaktionen in der Inauguraldissertation von KRAUS (54, 1968) verwiesen.

Lediglich die bereits oben erwähnte Diazo - und die Folin - Reaktion sollen in dem methodischen Teil der Arbeit eingehend besprochen werden.

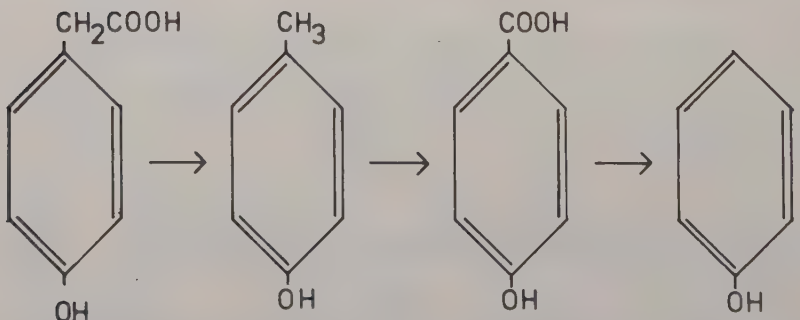
5. Die Phenolkörper des menschlichen Urins und Serums

a. Der größte Teil der im Serum und Urin nachgewiesenen Phenole und aromatischen Hydroxysäuren wird im Darm durch bakterielle

Zersetzung (Fäulnis) nicht resorbierter Eiweißkörper gebildet. Die entstandenen Substanzen gelangen durch Resorption in die Blutbahn und werden in freiem und gebundenem Zustand über die Nieren im Urin ausgeschieden. Auf Grund seiner in den Jahren 1879 bis 1886 durchgeführten Untersuchungen forderte BAUMANN für den bakteriellen Abbau der aromatischen Aminosäuren folgendes Schema :



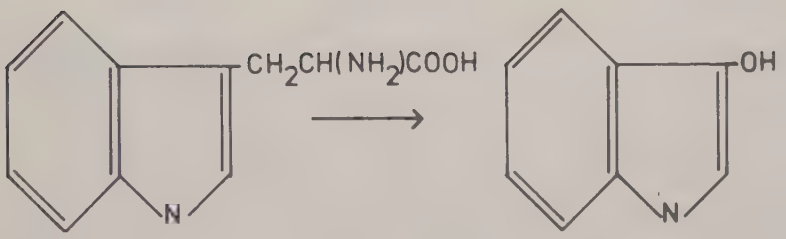
Tyrosin — p-Hydroxyphenyl-propionsäure — p-Aethyl-Phenol



p-Hydroxy-phenylessig-säure — p-Kresol — p-Hydroxy-benzoesäure — Phenol

Für Phenylalanin, das vorher in Tyrosin umgewandelt wird, gilt dasselbe Schema.

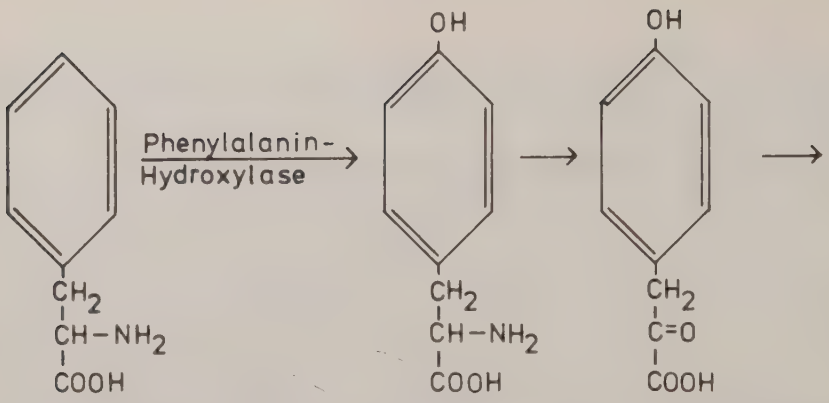
Das Tryptophan wird in ähnlicher Weise zum Indoxyl abgebaut :



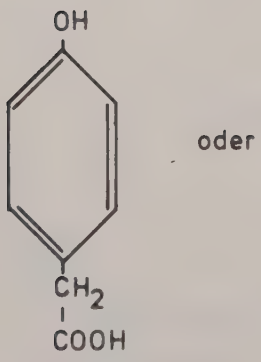
Tryptophan Indoxyl

Sämtliche der genannten Substanzen konnten inzwischen aus menschlichem Urin isoliert werden.

b. Ein weiterer, allerdings kleinerer Teil der Phenolkörper entstammt dem intermediären Stoffwechsel des Phenylalanins, das zu Tyrosin oxydiert wird, des Tyrosins und des Trytophans.



Phenylalanin Tyrosin p-Hydroxyphenyl= brenztraubensäure



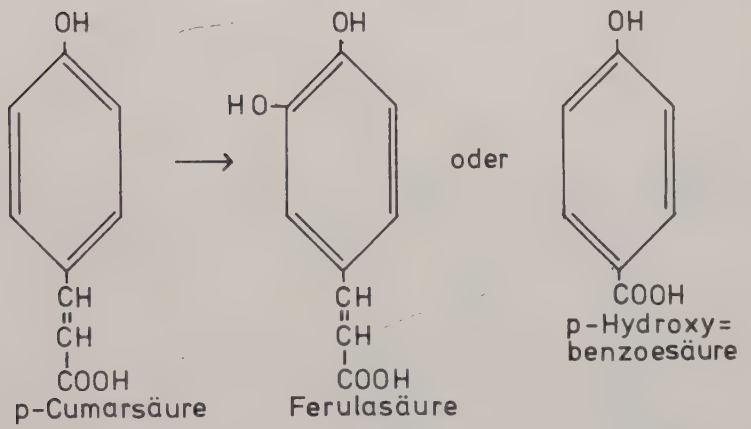
oder

p-Hydroxyphenyl= essigsäure

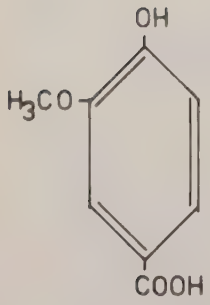
p-Hydroxyphenyl= milchsäure

Ein Teil der im Urin gefundenen aromatischen Hydroxysäuren leitet sich von der p - Hydroxyphenylbrenztraubensäure ab, die auch selbst im Urin nachgewiesen werden konnte. Durch Reduktion oder Oxydation dieser Säure wäre die Entstehung von p - Hydroxyphenylmilchsäure oder p - Hydroxyphenylessigsäure möglich. Die p -

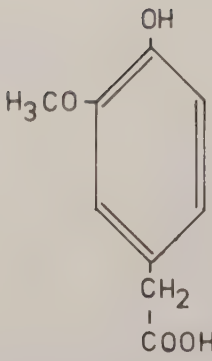
Hxdroxyphenylmilchsäure kann dann weiter zu p - Cumarsäure, p - Hydroxybenzoesäure und Ferulasäure abgebaut werden.



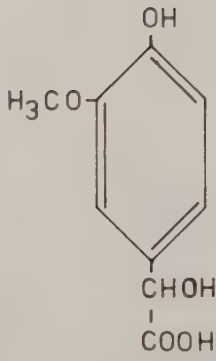
Eine weitere Quelle von Phenolkörpern ist der Abbau des aus Tyrosin gebildeten Adrenalins, der vor allem zur 3,4 Dihydro= xymandelsäure und zur 4 - Hydroxy - 3 - Methoxy - Mandelsäure (Vanillinmandelsäure) führt. Aus diesen Substanzen entstehen z.B. Vanillinsäure, Homovanillinsäure oder Homoprotocatechu= säure. Durch Dehydroxylierung können aus diesen Säuren m - oder p - Hydroxyphenylessigsäure und m - Hydroxybenzoesäure entste= hen, die beide im Urin nachgewiesen werden konnten.



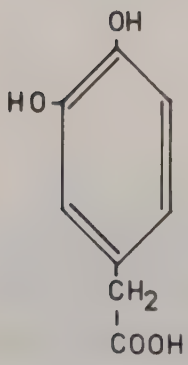
Vanillinsäure



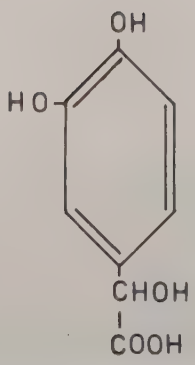
Homovanillin=
säure



Vanillinman=
delsäure

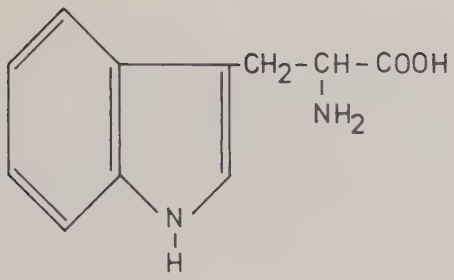


Homoprotocatechu=
säure

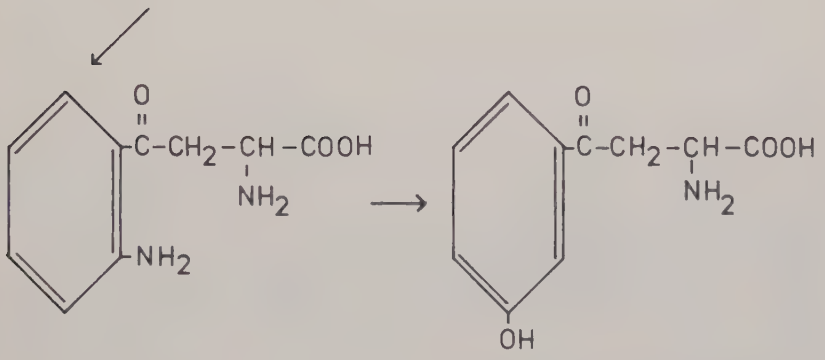


3,4 Dihydroxy=
mandelsäure

Aus dem intermediären Stoffwechsel des Tryptophans stammen die im Urin nachgewiesenen Kynuren - und Xanthurensäure.

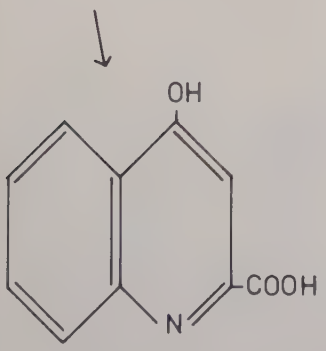


Tryptophan

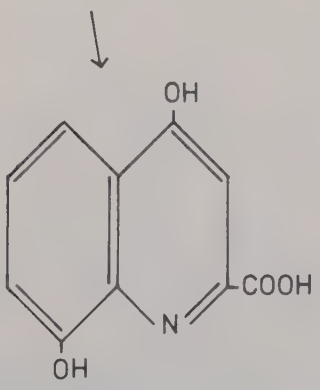


Kynurenin

3-Hydroxykynurenin

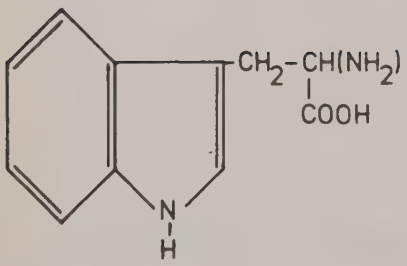


Kynurensäure

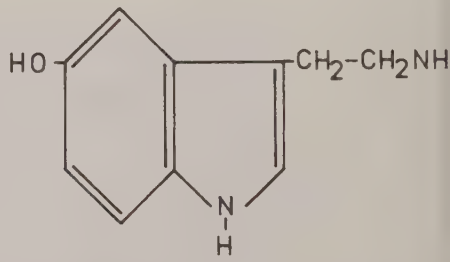


Xanthurensäure

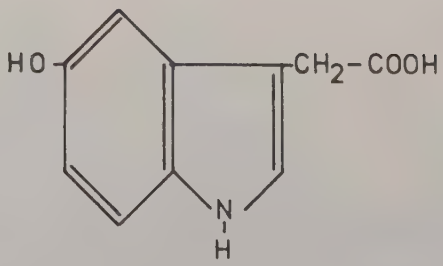
Bei dem Abbau des in den chromaffinen Zellen der Dünndarm= schleimhaut aus dem Tryptophan gebildeten Serotonins ent= steht hauptsächlich 5 - Hydroxyindolylessigsäure, deren Aus= scheidung im Urin bei Patienten mit Dünndarmcarcinoiden erheb= lich vermehrt ist.



Tryptophan

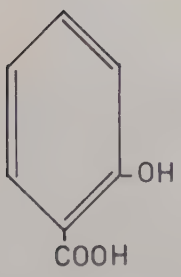


Serotonin

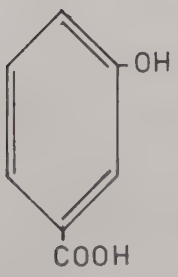


5-Hydroxyindolyl= essigsäure

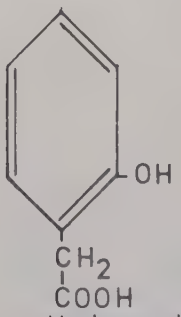
c. Ein weiterer Ursprung hauptsächlich von aromatischen Hydroxysäuren liegt in der pflanzlichen Nahrung. Die Säuren gelangen durch Resorption aus dem Darm in die Blutbahn. Wegen der Vielfalt der Verbindungen ist eine Abhandlung in diesem Rahmen nicht möglich. In diesem Zusammenhang sei auf das Buch von J.B. HARBORNE verwiesen. Die wichtigsten einfachen Verbindungen, die unsere pflanzliche Nahrung enthält, sind : o- , m- , p - Hydroxybenzoesäure, m - Hydroxyphenylessigsäure, Ferulasäure, Kaffeesäure, p - Cumarsäure und Vanillinsäure. Zu erwähnen ist auch noch, daß in Bananen eine beträchtliche Menge von Catecholaminen und Serotonin enthalten ist. Nach dem Genuß von Bananen ist also die Ausscheidung der Abbauprodukte des Catecholaminstoffwechsels und von 5 - Hydroxyindolylessigsäure im Urin vermehrt, was im Falle der letzteren Substanz zu Fehldiagnosen (Dünndarmcarcinoid !) führen kann.



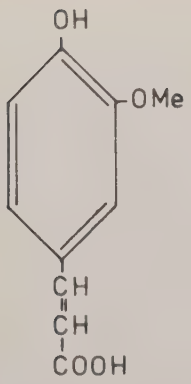
m-Hydroxybenzoesäure



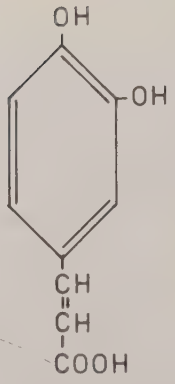
o-Hydroxybenzoesäure



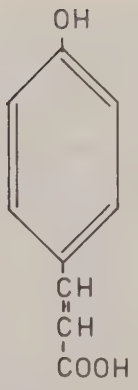
m-Hydroxyphenylessigsäure



Ferulasäure

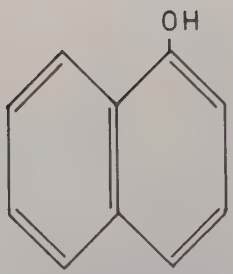


Kaffeesäure

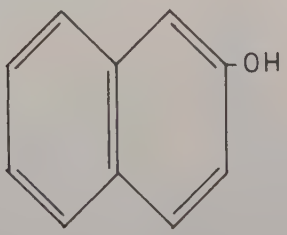


p-Cumarsäure

d. COMMINS und LINDSEY konnten folgende Phenole im Zigaret= tenrauch feststellen : Phenol, o- , m- , und p - Kresol, Brenz= katechin, Resorzin, Hydrochinon, 1 - und 2 - Naphthol. Bei Rau= chern wird sicher ein Teil der genannten Phenole über die Lunge resorbiert und gelangt so in die Blutbahn.

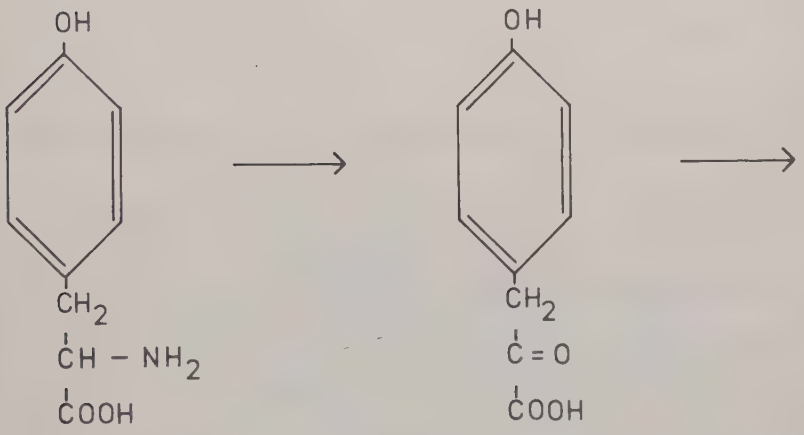


1-Naphthol



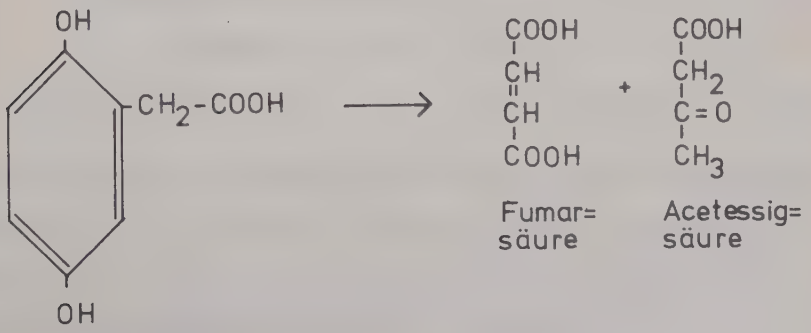
2-Naphthol

e. Bei bestimmten Enzymdefekten ist der weitere Abbau der aus dem Tyrosin gebildeten p - Hydroxyphenylbrenztraubensäure und Homogentisinsäure zu Fumar - und Acetessigsäure blockiert (Tyrosinosis bzw. Alkaptonurie). Die entsprechenden Substanzen werden dann stark vermehrt im Urin ausgeschieden.



Tyrosin

p-Hydroxyphenyl= brenztraubensäure



Homogentisin= säure

Fumar= säure

Acetessig= säure

f. Den größten Anteil der im Urin ausgeschiedenen Phenole macht das p - Kresol aus. In kleinen Mengen sind Phenol, Indoxyl und die dihydrischen Phenole nachweisbar.
Von den aromatischen Hydroxy - Carbonsäuren und den arylsubstituierten Hydroxy - Carbonsäuren sind vor allem die p - Hydroxyphenylessigsäure und die 5 - Hydroxyindolylessigsäure im Urin vorhanden. Die anderen Säuren sind in geringen Mengen, zum Teil in Abhängigkeit von der Ernährung nachweisbar.

6. Der Stoffwechsel der Phenolkörper im menschlichen Organismus

Da die Phenolkörper, wie in der Einleitung bereits ausführlich dargestellt wurde, toxische Wirkungen im Organismus entfalten, ist der Körper bestrebt, diese Substanzen durch eine Strukturumwandlung in relativ ungiftige Verbindungen zu überführen. Das kann auf verschiedene Art und Weise erfolgen.

a. Die Ester - Sulfat - Synthese

Die Konjugation des Phenols mit Schwefelsäure stellt eine enzymatische Umwandlung in Monoester der Schwefelsäure dar, als deren Endprodukte Mono - Arylsulfate entstehen.

$$Ar\,OH + HOSO_2OH \longrightarrow ArOSO_2OH + H_2O$$

Diese Synthese erfolgt hauptsächlich in der Leber, den Nieren und der Darmschleimhaut. Neben dem Enzymsystem ist die Anwesenheit von Adenosintriphosphat und Magnesium - Ionen erforderlich. Es konnte nachgewiesen werden, daß das Enzymsystem aus zwei Kom=

ponenten besteht :

aa. einem Enzym, das für die Bildung einer " aktivierten " Form der Schwefelsäure verantwortlich ist und

bb. einem Enzym, das die " aktivierte " Schwefelsäure auf die Phenolkörper überträgt.

Dabei liegt die " aktivierte " Schwefelsäure als 3' - Phos= phoadenosin 5' - phosphosulfat vor. Der gesamte Prozeß läuft in drei Reaktionen wie folgt ab :

$$ATP + SO_4^{2-} \xrightarrow[\text{Furylase}]{\text{ATP - Sul=}} APS + PP$$

$$APS + ATP \xrightarrow[\text{phokinase}]{\text{APS - Phos=}} PAPS + ADP + H^+$$

$$PAPS + Ar\,OH \xrightarrow[\text{fukinase}]{\text{Phenol - Sul=}} Ar\,OSO_3^- + PAP$$

A T P = Adenosintriphosphat

A P S = Adenosin 5' - phosphosulfat

P A P S = 3' - Phosphoadenosin 5' - phosphosulfat

A D P = Adenosindiphosphat

P A P = 3' - Phosphoadenosin 5' - phosphat

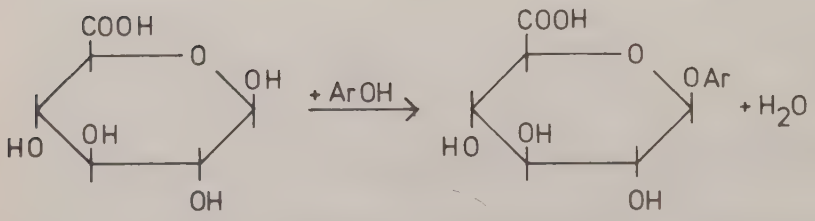
P P = Pyrophosphat

Die Aktivierung der Schwefelsäure erfolgt also in zwei Schrit= ten.

b. Die Glukuronsäure - Bindung der Phenolkörper

Auch hier handelt es sich um einen enzymatischen Prozeß, bei

dem sich Phenol mit D - Glikuronsäure unter Bildung von beta - D - Glucosiduronsäure vereinigt :



Vor allem durch die Untersuchungen von DUTTON und STOREY, die die Uridin - Diphosphat - Glukuronsäure (hitzestabiler Cofaktor) als unmittelbaren Vorläufer der konjugierten Glukuronsäuren isolieren konnten, wurde der genaue Reaktionsablauf der Glukuronsäurebindung der Phenolkörper bekannt. Die gesamte Reaktion verläuft im einzelnen wie folgt :

aa. Glykogen ------> alpha - D - Glukose - 1 - Phosphat

alpha - D - Glukose - 1 - Phosphat + UTP $\xrightarrow[\text{ferase}]{\text{Uridyltrans=}}$

U D P G + P P

bb. U D P G + 2 N A P^+ $\xrightarrow[\text{hydrogenase}]{\text{UDPG - De=}}$ U D P G A +

2 N A P H + 2 H^+

cc. U D P G A + Ar OH $\xrightarrow[\text{transferase}]{\text{Glucuronyl=}}$ Ar - beta - Glukuro=

nid + U D P

U T P = Uridin - 5 - triphosphat

U D P G = Uridindiphosphat - alpha - D - Glukose

U D P G A = Uridindiphosphat - Glukuronsäure

N A P = Diphospho - pyridin - nucleotid

U D P = Uridindiphosphat

P P = Pyrophosphat

Die Reaktion läuft vor allem in der Leber ab, in geringem Um= fang aber auch in der Niere und der Darmschleimhaut.

c. Methylierung der Phenole

Auch die Methylierung der Phenolkörper stellt einen enzymati= schen Prozeß dar. Die Methylgruppen werden von einer " akti= vierten " Form des Methionins (S - Adenosyl - Methionin) auf die Phenole übertragen. Die einzelnen Stufen der Synthese sind die folgenden :

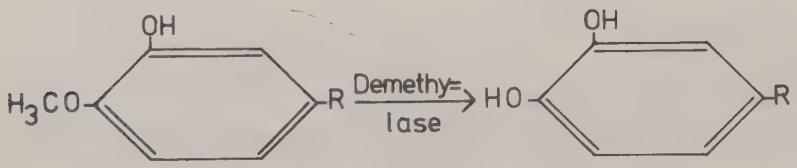
$$ATP + \text{Methionin} \xrightarrow{\text{Enzym}} \text{S - Adenosyl - Methionin} + \text{Phosphat} + \text{Pyrophosphat}$$

$$\text{S - Adenosyl - Methionin} + \text{Ar OH} \xrightarrow[\text{ferase}]{\text{Methyltrans=}} \text{S - Adenosyl - Homocystin} + \text{Ar } OCH_3$$

Die Methylierung erfolgt in den meisten Körpergeweben, vor al= lem aber in der Leber und den Nieren.

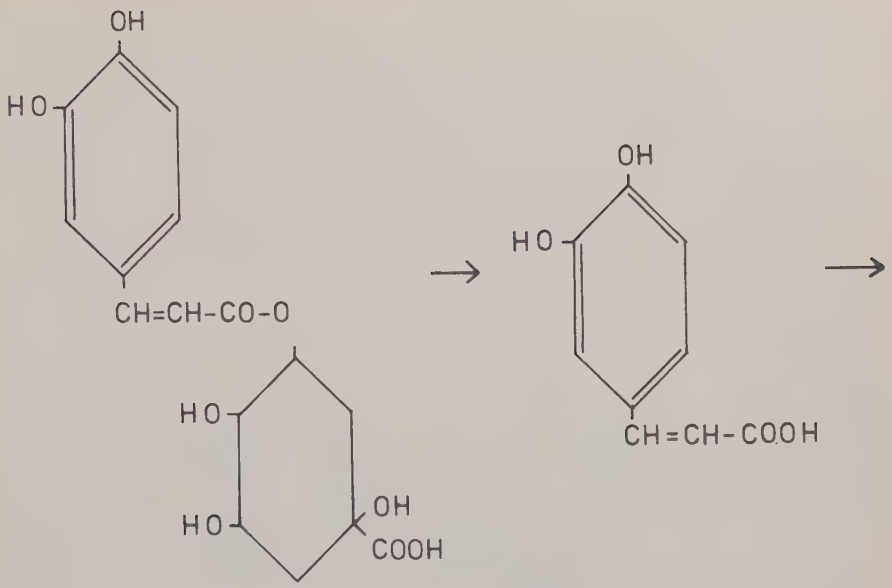
Von Phenolkörpern, die mehrere Hydroxyl - Gruppen am aromati=

schen Ringsystem tragen, wird vor allem die in m - Stellung substituierte Hydroxyl - Gruppe methyliert, wie Urinanalysen ergeben haben. Das p - Methylierungsprodukt wird nur in sehr viel geringerer Menge gefunden. Die Ursache ist in einer sehr viel schnelleren Demethylierung der p - Methyl - als der m - Methyläther in der Leber zu sehen.



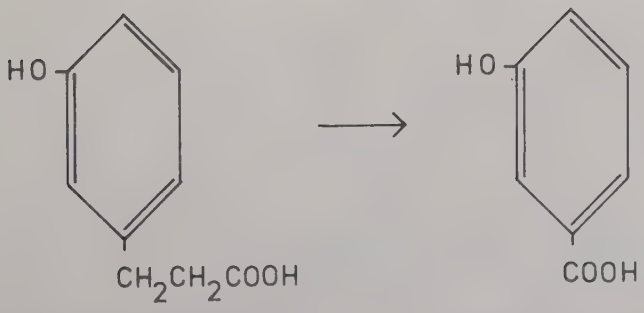
d. Dehydroxylierung

Bei dieser Reaktion wird eine phenolische Hydroxyl - Gruppe vom aromatischen Ringsystem reduziert. Diese Umsetzung findet sich vor allem bei arylsubstituierten Polyhydroxy - Carbonsäuren mit 2 - 3 Kohlenstoffatomen in der Seitenkette und auch bei aromatischen Polyhydroxy - Carbonsäuren bzw. bei den Substanzen, die durch den Stoffwechsel zu diesen Säuren abgebaut werden. Dabei kann sowohl die in p - als auch die in m - Stellung substituierte Hydroxyl - Gruppe reduziert werden. Im allgemeinen erfolgt die p - Dehydroxylierung :



Chlorogensäure

Kaffeesäure



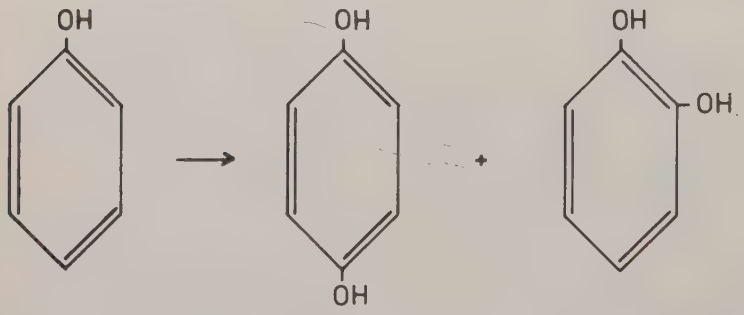
m-Hydroxyphenyl = propionsäure

m-Hydroxy= benzoesäure

e. Oxydation

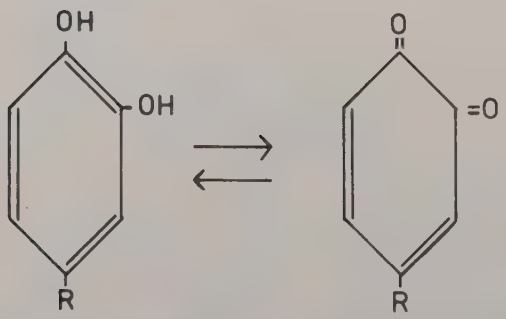
Bei diesen Umsetzungen sind grundsätzlich zwei Möglichkeiten gegeben :

aa. eine weitere Hydroxylierung des aromatischen Ringsystems



Phenol Hydrochinon Brenzkatechin

bb. eine Oxydierung zu Chinonen



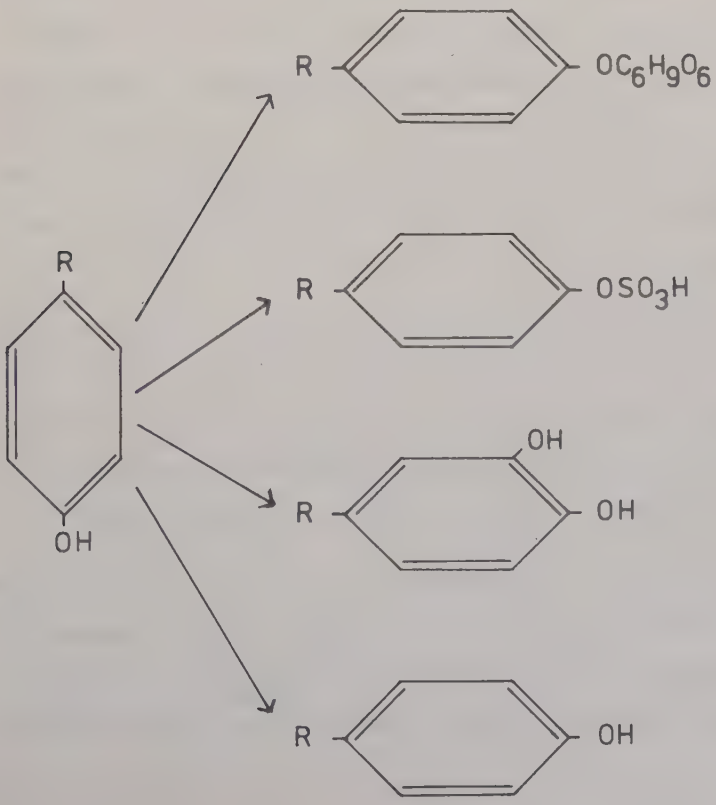
Brenzkatechin = derivat

entsprechendes Chinon

Eine Oxydationen zu Chinonen ist nicht mehr möglich, wenn eine der Hydroxyl - Gruppen anderweitig konjugiert ist.

7. Der Stoffwechsel der einzelnen Phenolgruppen im menschlichen Organismus

a. Die monohydrischen Phenole werden zum größten Teil mit Glukuronsäure konjugiert, zum kleineren Teil als Ester - Sulfate im Urin ausgeschieden; ein ganz geringer Prozentsatz wird zu dihydrischen Phenolen oxydiert; ein ebenso geringer Teil wird in freiem Zustand ausgeschieden.



Dieser Ausscheidungsmechanismus erfolgt aber nur, wenn vom Organismus größere Mengen Phenol (z.B. bei Vergiftungen) entgiftet werden müssen. Bei den geringen Mengen, die vor allem durch die Resorption der Darmfäulnisprodukte in den Organismus gelangen, wird die Ester - Sulfat - Bindung bevorzugt. Da " aktiviertes " Sulfat vom Organismus nur in kleinen Mengen zur Entgiftung bereit gestellt werden kann, wird bei größerem Bedarf die unbegrenzt zur Verfügung stehende, aus Glykogen gebildete Glukuronsäure bevorzugt zur Entgiftung herangezogen.

b. Ein ähnlicher Reaktionsablauf gilt für die dihydrischen Phenole, die ebenfalls als Ester - Sulfate und an Glukuronsäure gebunden im Urin ausgeschieden werden. Es wird aber immer nur eine Hydroxyl - Gruppe konjugiert. Die stärker sauren Phenolkörper, die eine Säurekonstante von 7 oder mehr besitzen, werden zum größten Teil in freier Form ausgeschieden. Die Konjugierungsreaktionen werden also mit steigender Azidität zunehmend unterdrückt.

Neben den bereits erwähnten Reaktionen können außerdem noch die Methylierung und die Oxydation (sowohl Hydroxylierung als auch Chinonbildung) beobachtet werden, aber nur bei den Brenzkatechin - Derivaten, nicht bei denen des Resorzins und Hydrochinons, die nur an Schwefel - und Glukuronsäure gebunden werden.

c. Die trihydrischen Phenole werden in ähnlicher Weise wie die einfachen Phenole an Glukuron - und Schwefelsäure gebunden im Urin ausgeschieden. Es scheint auch hier immer nur eine Hydroxyl - Gruppe konjugiert zu werden. Andere Reaktionen sind nicht

beobachtet werden.

d. Die verschiedenen heterocyclischen Phenole werden zum größten Teil ebenfalls an Schwefel - und Glukuronsäure gebunden ausgeschieden. Ein geringer Teil wurde auch dehydroxyliert und methyliert im Urin wiedergefunden.

III. Methodik

1. Allgemeine Bemerkungen

Zum Nachweis der Phenole und aromatischen Hydroxysäuren im Urin und Serum wurden sehr empfindliche kolorimetrische Methoden gewählt, mit denen noch Substanzmengen von etwa 0,001 mg exakt nachgewiesen werden können. Die Farbreaktion im Urin wurde mit einem Diazoniumsalz, die im Serum mit einem Folin - Reagens durchgeführt. Da beide Reaktionen nicht spezifisch für Phenolkörper sind, muß eine Aufbereitung der biologischen Flüssigkeiten erfolgen, um die Substanzen zu entfernen, die sich ebenfalls unter Farbentwicklung mit den genannten Reagentien umsetzen. SCHMIDT und Mitarbeiter (71, 1937) stellten so zum Beispiel fest, daß die Phenolkörper weniger als 1 % der gesamten diazo - positiven Substanzen des Serums darstellen. Die aromatischen Aminosäuren, die aromatischen Amine, Eiweißspaltprodukte und heterocyclische Verbindungen (vor allem Imidazolderivate) machen den weitaus größten Teil der mit Diazoniumsalzen reagierenden Bestandteile des Serums aus. Auch bei Verwendung des Folin - Reagens stören zahlreiche normalerweise im Urin und Serum vorkommende Substanzen, die ebenso wie die Phenolkörper reduzierende Verbindungen sind und die komplexen Polyphosphorwolframsäuren der Folin - Reagentien in die farbige Oxydform überführen. Nach Untersuchungen VOLTERRAs (73, 1942) handelt es sich vor allem um : Harnsäure, Brenztraubensäure, Milchsäure, Ameisensäure, Aceton, Imidazol - Derivate, Glutathion, Schwe-

felwasserstoff sowie alle Substanzen, die eine H S - Gruppe enthalten (z.B. Cystin oder Cystein). Die Harnsäure und die Imidazol - Derivate stellen den Hauptanteil der genannten Verbindungen dar.

Die Eliminierung der störenden Substanzen kann durch zwei sehr einfache Maßnahmen erreicht werden :

a. durch Enteiweißung nach Folin - Wu und
b. durch eine sich anschließende kontinuierliche oder diskontinuierliche Extraktion der Phenolkörper mit Diäthyläther.

Eine Trennung in freie und gebundene Phenole wird durch Ätherextraktion vor und nach Hydrolyse mit einer Mineralsäure erreicht, da gebundene Phenole nicht aus wässrigen Lösungen durch Äther extrahierbar sind.

Die Bestimmung der Phenole erfolgt dann mit dem Ätherextrakt.

SCHMIDT und Mitarbeiter (67, 1942; 68, 1943; 69, 1949; 70, 1950) fanden außerdem noch mehrere sehr wesentliche Prinzipien, die unbedingt bei der Bestimmung der Phenole beachtet werden müssen :

a. die Ätherextraktion und die Hydrolyse dürfen nur in aus Glas bestehenden Apparaten erfolgen, da Gummi - oder Korkbestandteile Phenolkörper enthalten, die durch den Äther bzw. die Hydrolyse extrahiert und so mitbestimmt werden.

b. Äther bildet beim Stehen Substanzen, die mit den Phenolrea-

gentien unter Farbentwicklung reagieren. Es muß also stets kurz vor der Extraktion eine Reinigung des Äthers von diesen Substanzen erfolgen. In unserem Labor wurde gefunden, daß die Reinigung des Äthers vollständig ist, wenn nach Ausschütteln des Äthers mit 1 n NaOH (1/10 des Äthervolumens) eine Destillation bei 38° C erfolgt. Die Dauer des Ausschüttelns soll 5 Minuten betragen.

c. Beim Filtrieren enteiweißter biologischer Flüssigkeiten werden Phenolkörper aus dem Filterpapier eluiert. Der Eiweißniederschlag muß also durch Zentrifugieren entfernt werden.

d. Beim Aufbewahren biologischer Flüssigkeiten bei Raumtemperatur nehmen die freien Phenole und aromatischen Hydroxysäuren erheblich zu, während die entsprechenden gebundenen Substanzen stark abnehmen. Wenn die Untersuchung der Urin - oder Serumproben nicht sofort durchgeführt werden kann, sollten sie in tiefgekühltem Zustand aufbewahrt werden. Dadurch können diese Veränderungen, die offenbar in einem Zerfall der konjugierten aromatischen Substanzen bestehen, verhindert werden.

e. Entsprechend den Säurekonstanten der einzelnen Phenolkörper können einfache Phenole (z.B. Phenol, p - Kresol) aus alkalischer Lösung bis zu einem p H von 10 - 10,5 und aus saurer Lösung, die Diphenole (z.B. Brenzkatechin, Hydrochinon) aus schwach sauren und die aromatischen Hydroxysäuren aus stärker sauren Lösungen von einem p H unter 3 mit Äther extrahiert werden. Bei der Extraktion einer sauren Lösung mit einem p H von

1 gehen alle vorhandenen Phenolkörper in den Äther über.

2. Apparatur zur Ätherextraktion und Hydrolyse (s. Abb. 1 - 4)

Da die von SCHMIDT (67, 1942) angegebene Apparatur zur Ätherextraktion und zur Hydrolyse für klinische Zwecke viel zu aufwendig ist und nur eine beschränkte Zahl gleichzeitig laufender Bestimmungen zuläßt, wurde eine neue, sehr einfache Apparatur entwickelt, die den an sie gestellten Anforderungen vollauf genügt.

Die Ätherextraktion wurde diskontinuierlich durch Ausschütteln der enteiweißten biologischen Flüssigkeiten in einem 25 - 30 ml fassenden Scheidetrichter durchgeführt. Die Trichter tragen an ihrem oberen Ende eine konische Verjüngung mit einem inneren (14,5 / 23) Schliff. Der Verschluß erfolgt durch einen Glasstopfen mit einem entsprechenden äußeren Schliff. Der Glasstopfen sollte leicht eingefettet sein. Es ist darauf zu achten, daß nur phenolfreies, nicht harzendes Fett zur Verwendung kommt. Der Verschluß wird durch zwei Gummiringe gesichert, die außen an der Verjüngung des Trichters bzw. an dem Glasstopfen durch je zwei angeschmolzene Glashaken befestigt werden. An den Boden des Trichters schließt sich ein horizontal gerichteter innerer (N S 12,5) Schliff an, der 2 - 2,5 mm starke Verbindungen nach oben zu dem Trichter und nach unten zu einem ableitenden Glasrohr besitzt. Der Verschluß erfolgt durch ein leicht eingefettetes Hahnküken mit einem entsprechenden äußeren (N S 12,5) Schliff. Das Hahnküken besitzt eine 2 - 2,5 mm starke zentrale Bohrung. Die Sicherung des Verschlusses erfolgt durch

Abb. 1

Abb. 2

Abb. 3

Abb. 4

einen breiten Gummiring , der an dem überstehenden, verjüng=
ten Ende des Hahnkükens in einer ringförmigen Vertiefung ent=
sprechender Breite gehalten wird.

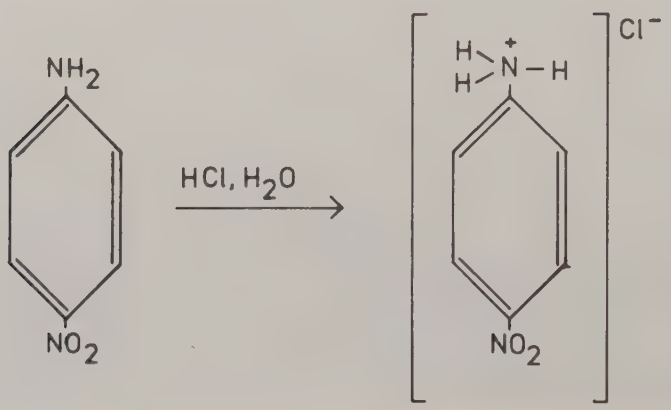
Die Hydrolyse der gebundenen Phenole und aromatischen Hydroxy=
säuren wird in 20 - 25 ml fassenden dickwandigen Reagensglä=
sern durchgeführt, die an ihrem oberen Ende einen inneren (14,5 /
23) Schliff tragen. Der Verschluß erfolgt durch entsprechend
geschliffene, leicht eingefettete Glasstopfen. Der Verschluß
wird durch vier Metallfedern gesichert, die an je zwei Glas=
haken befestigt werden, die außen am Stopfen bzw. am oberen Teil
der Reagensgläser angeschmolzen sind.

3. Nachweisreaktionen

a. Urin

Zum Nachweis der Phenolkörper im Urin wurde eine Farbreaktion
gewählt, die auf der Reaktionsfähigkeit des aromatischen Rin=
ges beruht. Es handelt sich um eine Kupplung der aromatischen
Substanzen mit einem Diazoniumsalz. Bei der in basischer Lösung
ablaufenden Reaktion entstehen farbige Azoverbindungen. Die
Farbintensität kann dann kolorimetrisch gemessen werden. Jedes
diazotierte primäre aromatische Amin könnte als Reagens ver=
wendet werden. Diazotiertes p - Nitranilin wurde zur Kupplungs=
reaktion gewählt, da es die tiefsten Farben und den größten
Farbbereich ergibt (44, 1964).
Eine Reindarstellung des Diazoniumsalzes ist für die Umset=

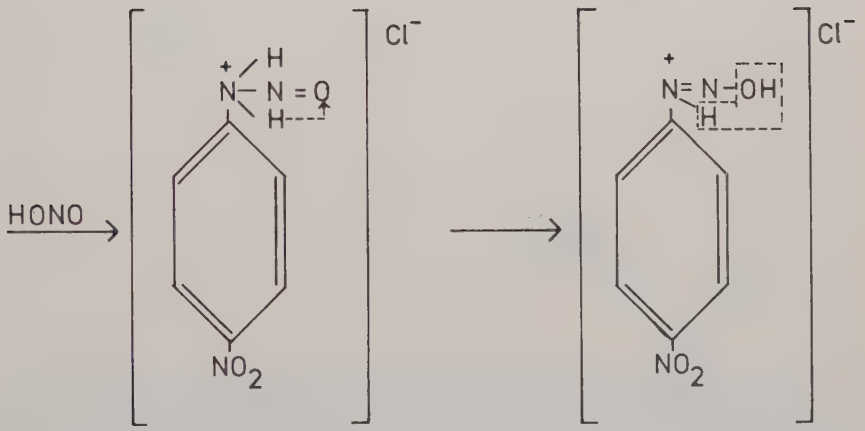
zung nicht notwendig. Es genügt, wenn die Reaktion in wässriger Lösung durchgeführt wird. Die Diazotierung des p - Nitranilin verläuft folgendermaßen : das Amin wird in Wasser nach Zugabe von drei Äquivalenten Salzsäure unter Erwärmen gelöst.

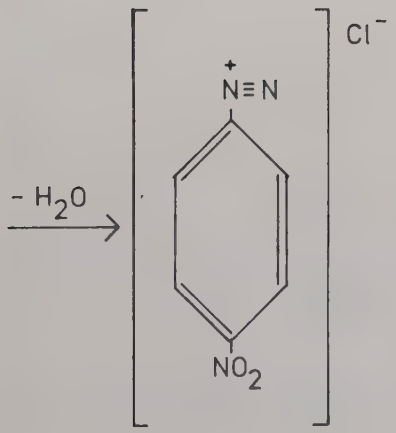


p - Nitranilin Amin - hydrochlorid

Die Lösung mit dem entstandenen Amin - hydrochlorid wird im Kühlschrank auf eine Temperatur von 0 - 5° C gebracht. Jetzt wird solange eine wässrige Lösung von Natriumnitrit hinzugegeben, bis in der Lösung überschüssige salpetrige Säure vorhanden ist. Bei der Reaktion entsteht aus dem Amin - hydrochlorid das bedeutend leichter lösliche Diazoniumsalz. Dabei wird ein Äquivalent der der Lösung vorher zugesetzten Salzsäure durch das Amin gebunden und liefert damit das Anion des entstehenden Salzes. Ein zweites Äquivalent setzt unter Reaktion mit dem Natriumnitrit die erforderliche salpetrige Säure frei. Das dritte Äquivalent liefert eine ausreichende Säurekonzentration, um das

Diazoniumsalz zu stabilisieren und Sekundärreaktionen zu unter=
drücken.





Diazoniumsalz

Die gesamte Reaktion läßt sich in der folgenden Formel zusammenfassen :

$$Ar\,NH_2 + 3\,HCl + NaNO_2 \xrightarrow[0 - 5^{\circ}\,C]{\text{wässrige Lösung von}} Ar\,N_2Cl + NaCl + HCl + 2\,H_2O$$

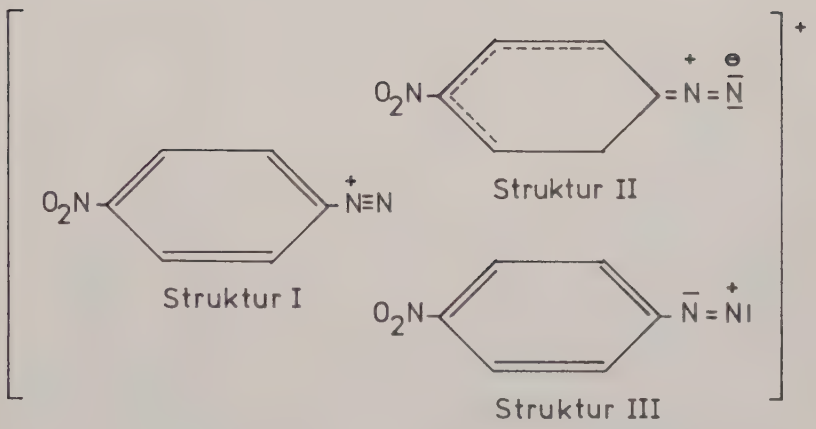
Dabei hat sich das Diazoniumsalz über das N - Nitrosoderivat gebildet :

a. $H^+ + HNO_2 \longrightarrow H_2^+\,NO_2$

b. $H_2^+\,NO_2 + ArNH_2 \longrightarrow ArNHNO + H^+ + H_2O$

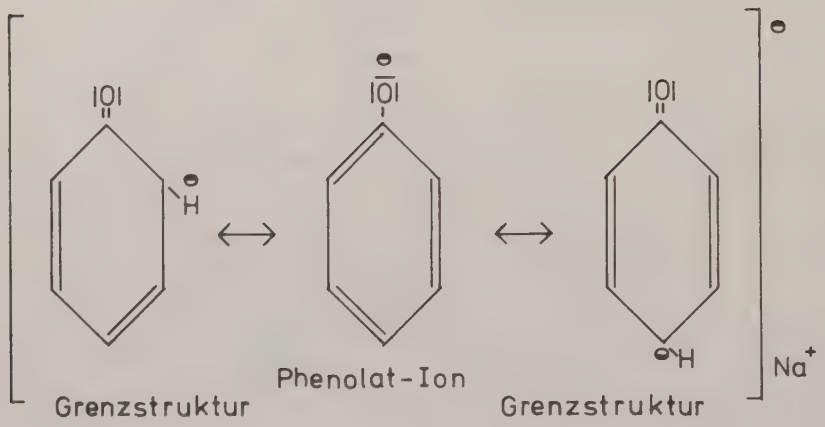
c. $ArNHNO \longrightarrow ArN{=}NOH \longrightarrow ArN^+{\equiv}N + OH^-$

Es ist also jetzt p - Nitrobenzol - diazoniumchlorid entstanden. Die Diazoniumionen (Struktur I) leiten sich vom elementaren Stickstoff durch Absättigung eines der beiden ungebundenen Elektronenpaare des N_2 - Moleküls durch einen organischen Rest ab. Die Ionen würden deshalb sofort unter Abspaltung von Stickstoff zerfallen, wenn nicht eine Mesomerie der $N{\equiv}N$ - Dreifachbindung mit dem Benzolkern bestünde. Es entsteht so eine relativ energiearme Struktur (II). Die an diesem Stabilisierungseffekt nicht wesentlich beteiligte, ebenfalls aus Struktur I gebildete Struktur III spielt als aktive Grenzstruktur bei der Kupplungsreaktion der Diazoniumsalze die entscheidende Rolle.



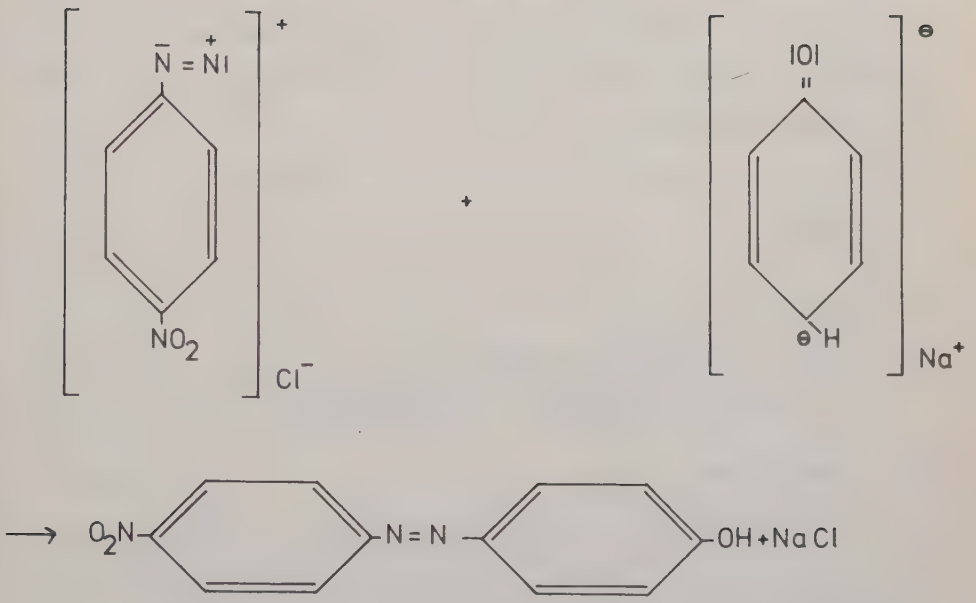
Das in seinen mesomeren Grenzstrukturen in wässriger, salz= saurer Lösung vorliegende Diazoniumsalz ist farblos. Die Kupp= lungsreaktion mit Phenolen verläuft in wässriger, alkalischer Lösung. Bei dieser Umsetzung wird die Elektronenlücke der Grenz= struktur III durch ein freies, ungebundenes Elektronenpaar der genannten aromatischen Verbindungen ausgefüllt. Da die vier= wertigen Kohlenstoffatome des Benzolkernes aber kein ungebun= denes Elektronenpaar besitzen, kann seine nucleophile Reakti= onsfähigkeit (das heißt als Elektronendonator zu fungieren) nur dann auftreten, wenn ebenfalls aktive, mesomere Grenzstruk= turen vorliegen, und dadurch die Aktivität des Kohlenstoffatoms erhöht wird. Im Falle der Phenole werden die mesomeren Grenz= strukturen erst in alkalischer, wässriger Lösung gebildet, also

wenn das Phenolat - Ion vorliegt.



Beim Vorliegen von Phenol (als Säure betrachtet) werden die Elektronen zur Bindung des Protons benötigt und sind also nicht mehr zur Mesomeriebildung verfügbar.

In den aufgezeichneten Grenzstrukturen kann die Kupplungsreaktion in ortho - und para - Stellung zum Sauerstoffatom erfolgen. Die entstehenden Verbindungen (also z.B. p - Nitro - p - Hydroxy - Azobenzol oder p - Nitro - o - Hydroxy - Azobenzol) sind farbige Azosubstanzen. Die Kupplungsreaktion verläuft dabei so schnell, daß die Diazokomponente durch die Basizität, bei der die Reaktion erst abläuft, nicht zerstört wird. Wo die Wahl ist, erfolgt die Kupplung ausschließlich in para - Stellung, also :



Obwohl die para - Stellung stark bevorzugt wird, tritt doch auch eine Kupplung in ortho - Stellung ein, wenn die para - Stellung besetzt ist.

Die Herstellung des Reagens erfolgt in dieser Weise :

1,5 g p - Nitranilin (p - Nitranilin puriss. p. a. der Fluka AG) werden in 40 ml konz. Salzsäure (Salzsäure rauchend min. 37 % rein; Merck Art. Nr. 314) unter Erwärmen gelöst. Anschließend wird mit Aqua bidest. auf 500,0 ml aufgefüllt und

die Lösung auf eine Temperatur von 0 - 5° C abgekühlt. Bei dieser Temperatur ist die Lösung mehrere Wochen haltbar. Kurz vor Verwendung des Reagens werden 25 ml dieser Lösung mit 1,5 ml einer 5 %igen Natriumnitritlösung (Natriumnitrit von Merck Art. Nr. 6546) versetzt.

b. Serum

Der Nachweis der Phenolkörper im Serum erfolgte mit dem fertigen Folin - Ciocalteu - Reagens (Art. Nr. 9001) der E. Merck AG, Darmstadt. Das Reagens ist folgendermaßen zusammengesetzt :

Natriumwolframat p.a.	100,0 g
Natriummolybdat p.a.	25,0 g
o - Phosphorsäure min. 85 % p.a.	50,0 ml
Salzsäure rauchend min. 37 % p.a.	100,0 ml
Lithiumsulfat krist.	150,0 g

Zur Herstellung werden Natriumwolframat, Natriummolybdat, Phosphorsäure, Salzsäure und 700 ml vollentsalztes Wasser etwa 10 Stunden in einem Rundkolben mit Normalschliff und Rückflußkühler gelinde gekocht. Danach werden das Lithiumsulfat und 1 ml Brom der Lösung zugesetzt und etwa 15 Minuten stark aufgekocht, bis das überschüssige Brom entfernt ist. Die abgekühlte Lösung wird in einen 1 - Liter - Meßkolben gegeben und bis zur Marke aufgefüllt, 1 - 2 Tage stehengelassen und filtriert.

Die in dem Reagens vorliegenden komplexen Polyphosphorwolfram-

säureverbindungen gehen bei Einwirkung von Reduktionsmitteln (wie Phenole sie darstellen) in eine gelbe oder farblose Oxyd= form über, die in alkalischer Lösung blau gefärbt erscheint. Die Eigenschaft dieser besonders labilen komplexen Säureverbindungen Sauerstoff an reduzierende Verbindungen abzugeben, ist infolge= dessen nicht spezifisch für Phenolverbindungen.

Die entstandene Farbintensität kann kolorimetrisch gemessen werden.

4. Durchführung der Farbreaktion und Grundversuche

a. Urin

Die Bestimmung erfolgte zunächst nach der von DE MEIO (33, 1948) angegebenen Methode. Es wurden Stammlösungen verschiedener Phe= nole und aromatischer Hydroxysäuren hergestellt mit einer Sub= stanzmenge von 0,500 mg in 5 ml. Die Substanzen wurden alle in Aqua bidest. gelöst. Aus dieser Stammlösung wurden Verdünnungen hergestellt, die zwischen 0,0125 und 0,300 mg in 5 ml Lösung enthielten.

5 ml dieser Eichlösungen wurden in ebensolche Reagensgläser pi= pettiert, wie sie zur Hydrolyse der gebundenen Phenole verwen= det werden. Es wurden 1 ml 0,1 n NaOH (Natronlauge aus Titri= sol Merck Art. Nr. 9956), 2 ml Aqua bidest., 1 ml 1 %iges Gum= mi arabicum (Gummi arabicum - Lösung aus Merck Art. Nr. 4282) und 0,5 ml 50 %iges Natriumacetat (Natriumacetat - Lösung aus

Merck Art. Nr. 6268) dazugegeben. Nach Verschluß der Reagens=gläser mit Glasstopfen mit entsprechendem Schliff wurde zwei=mal umgestülpt. Nach Zugabe von 0,5 ml p - Nitranilin - Reagens wurde erneut zweimal umgestülpt und nach genau einer Minute 1 ml 20 %iges Natriumcarbonat (Natriumcarbonatlösung aus Merck Art. Nr. 6392) zugefügt. Jetzt wurde erneut zweimal umgestülpt und die entstandene Farbintensität nach genau einer Minute im Beck=mann - Spektralfotometer - DU bei einer Küvettenlänge von 1 cm und einer Wellenlänge von 500 nm gegen einen Leerwert abgelesen, der statt 5 ml Eichlösung Aqua bidest. enthielt.

Nach dieser Methode wurden Eichkurven verschiedener Phenole her=gestellt. Dabei wurde festgestellt, daß p - Kresol, das nach den Untersuchungen von SCHMIDT (69, 1949) den Hauptteil der im Urin ausgeschiedenen gebundenen Phenole ausmacht, nicht genü=gend reagiert. Die Eichkurve folgte zwar bis zu einer Konzentra=tion von etwa 0,050 mg dem Lambert - Beerschen Gesetz. Bei höhe=ren Konzentrationen war die Reaktion aber unvollständig, und es entstanden Trübungen in der Lösung. Dadurch wurde eine Bestim=mung unmöglich gemacht. Die Methode musste deshalb modifiziert werden. Es wurden statt 0,5 ml Natriumacetat - Lösung bzw. Farb=reagens jeweils 1 ml verwendet. Außerdem wurde eine Minute nach Zugabe der Natriumcarbonat - Lösung noch 1,5 ml 1 n NaOH zuge=fügt und nach zweimaligem Umstülpen nach genau einer Minute im Fotometer gemessen. Die Reaktion mit p - Kresol war jetzt zu=friedenstellend. Es entstanden keine Trübungen mehr in der Lö=sung. Die entstandene Farbintensität ist über eine Stunde kon=

stant (Tab. 1).

Mit dieser Methode wurde zunächst sie Farbintensität verschiedener Phenole und aromatischer Hydroxysäuren über einen Wellenlängenbereich von 350 bis 1000 nm gemessen. Die folgenden Abbildungen (Abb. 5 - 7) zeigen die Kurvenausschnitte mit den für die Bestimmung in Frage kommenden Extinktionsmaxima, die ja auch die entstandene Farbe charakterisieren.

Das Maximum für Phenol (Abb. 5) liegt also bei einer Wellenlänge von 475 nm. Für o - Kresol, m - Kresol, o - Hydroxybenzoesäure, m - Hydroxybenzoesäure, p - Hydroxybenzoesäure, o - Hydroxyphenylessigsäure, m - Hydroxyphenylessigsäure wurden die Maxima ebenfalls in diesem Wellenlängenbereich gefunden.

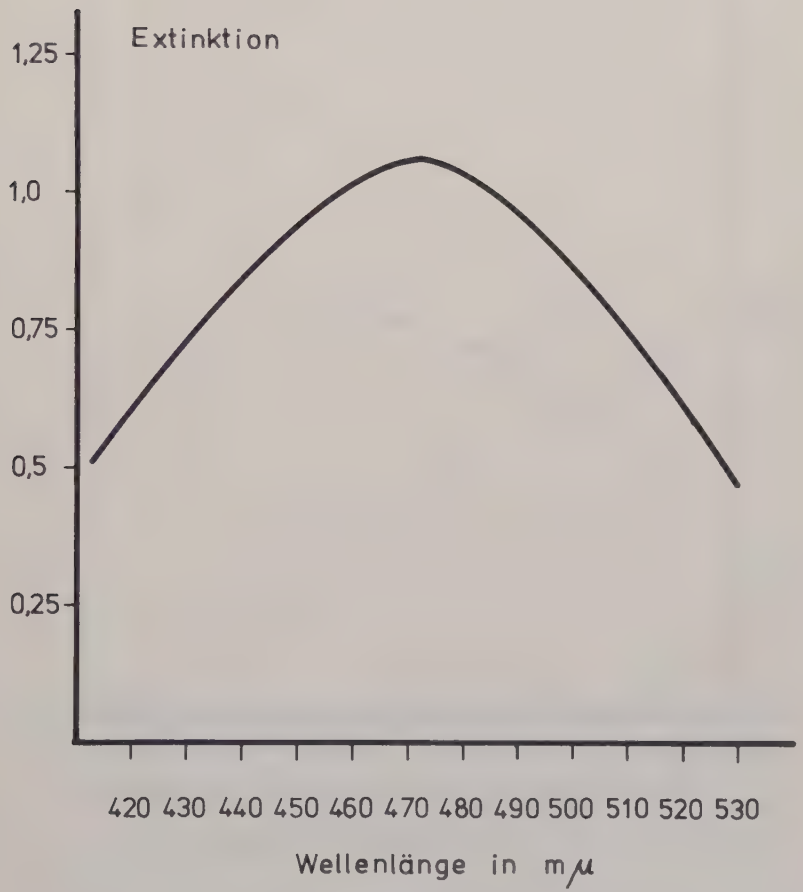
Das Maximum für p - Kresol (Abb. 6) wurde bei einer Wellenlänge von 525 nm gemessen. Maxima in diesem Wellenlängenbereich wiesen auch p - Hydroxyphenylessigsäure, p - Hydroxyphenylpropionsäure, p - Hydroxyphenylmilchsäure auf.

Das Maximum für Kaffeesäure (Abb. 7) wurde bei einer Wellenlänge von 435 nm gemessen. Ähnliche Maxima wurden für 5 - Hydroxyindolylessigsäure, Homovanillinsäure, Protocatechusäure bestimmt.

Die hauptsächlich im Urin ausgeschiedenen Phenolkörper sind Phenol und p - Kresol (zum größten Teil gebunden) sowie p - Hydroxyphenylessigsäure (zum größten Teil frei). Nach den oben angeführten Daten ist es also am günstigsten, die entstandene

Tab. 1 : Konstanz der Farbintensität der Azofarbstoffe.

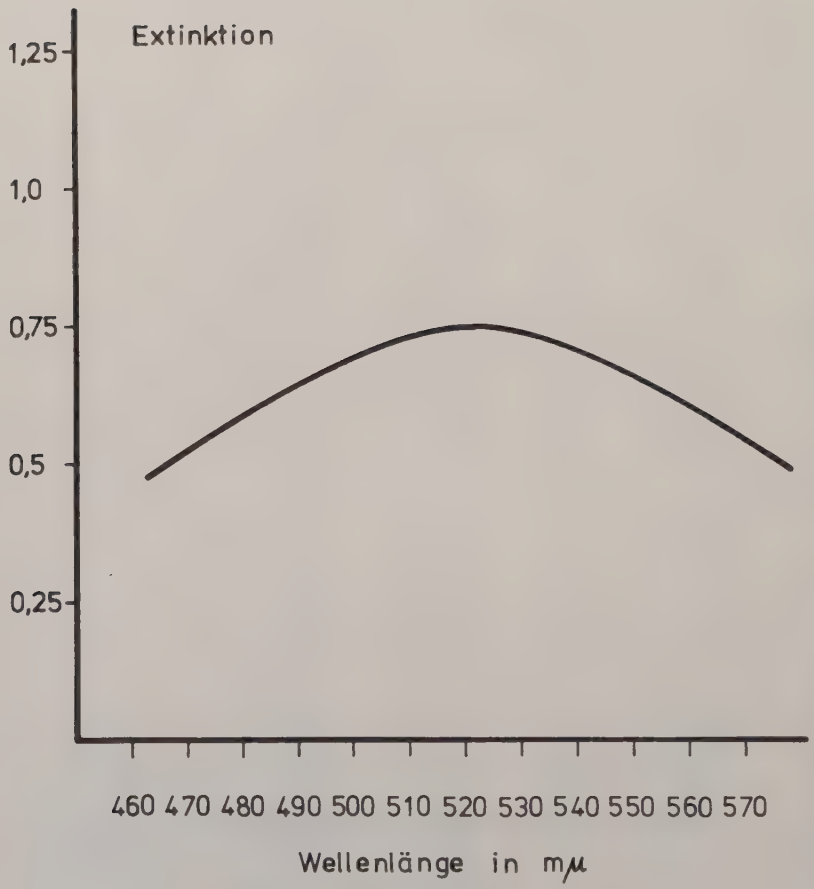
Substanzname	Menge in mg	Extinktion eine Minute nach Zugabe der 1 n NaOH	Extinktion eine Stunde nach Zugabe der 1 n NaOH
Phenol	0,025	0,430	0,430
"	0,025	0,438	0,435
"	0,025	0,452	0,450
"	0,050	0,885	0,880
"	0,050	0,880	0,880
"	0,050	0,875	0,870
"	0,075	1,325	1,325
"	0,075	1,315	1,310
"	0,075	1,320	1,320
p - Kresol	0,050	0,345	0,340
"	0,050	0,345	0,345
"	0,050	0,330	0,330
"	0,100	0,690	0,685
"	0,100	0,680	0,680
"	0,100	0,670	0,670
"	0,150	1,020	1,015
"	0,150	1,020	1,020
"	0,150	1,020	1,020
p - Hydroxyphenylessigsäure	0,050	0,178	0,177
"	0,050	0,182	0,181
"	0,050	0,180	0,178
"	0,100	0,367	0,365
"	0,100	0,361	0,361
"	0,100	0,352	0,351
"	0,150	0,535	0,535
"	0,150	0,540	0,540
"	0,150	0,540	0,540



Phenol

50 γ

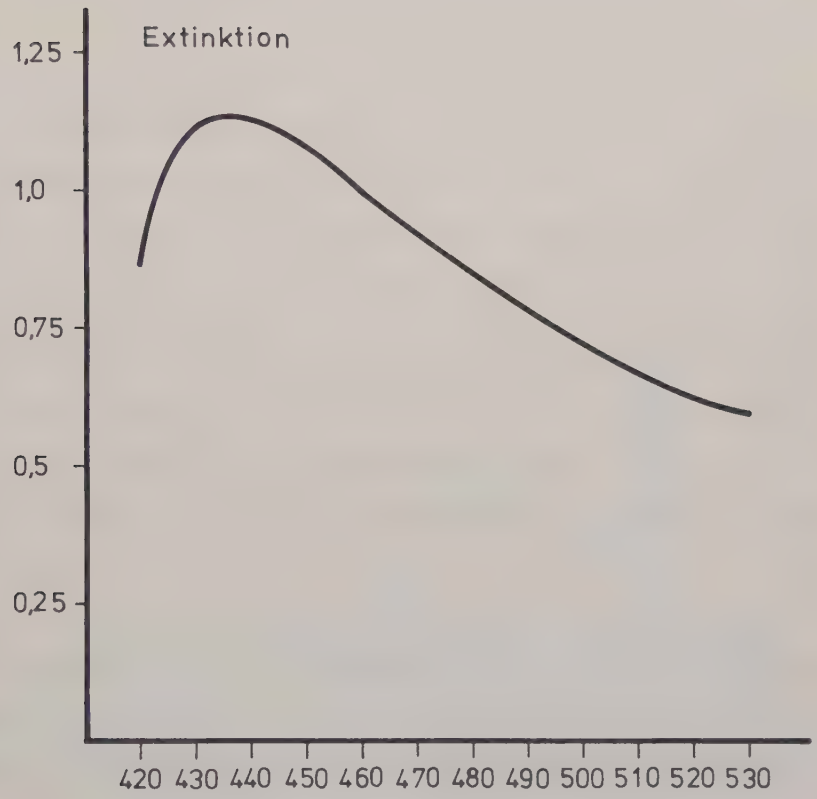
Abb. 5



p-Kresol

100 γ

Abb 6



Kaffeesäure

300 γ

Abb. 7

Farbintensität bei einer Wellenlänge von 500 nm zu messen (Mittelwert zwischen 475 und 525 nm).

Die aromatischen Hydroxysäuren (z.B. Kaffeesäure, Ferulasäure etc.), deren Extinktionsmaximum bei einer Wellenlänge von 435 nm liegt, machen zwar einen nicht unerheblichen Anteil der im Urin ausgeschiedenen Phenolkörper aus. Sie entstammen zum größten Teil dem pflanzlichen Anteil unserer Nahrung und nur zu einem kleinen Teil der Darmfäulnis bzw. dem Stoffwechsel. Dadurch werden diese Phenolkörper für das dieser Arbeit gestellte Thema unerheblich. Da die Bestimmung ihrer Farbintensität 65 nm von ihrem Extinktionsmaximum entfernt erfolgt, wird die Gesamtextinktion der Phenolkörper im Urin durch sie nicht allzu sehr beeinflußt.

Als nächstes wurden Eichkurven für verschiedene Phenole und aromatische Hydroxysäuren aufgestellt. Die Kurven zeigen die folgenden Abbildungen (Abb. 8 - 11). Die Extinktionen sämtlicher Substanzen folgen also im Bereich der untersuchten Konzentrationsverhältnisse dem Lambert - Beerschen Gesetz.

Aus diesen Kurven kann die molare Wirksamkeit bezüglich der Farbintensität, die die einzelnen Substanzen entwickeln, berechnet werden.

$$\text{molare Wirksamkeit} = \frac{\text{Phenolkonzentration}}{\text{Konzentration der zu prüfenden Substanz, die dieselbe Farbintensität ergibt}}$$

Die Ergebnisse sind in Tab. 2 wiedergegeben.

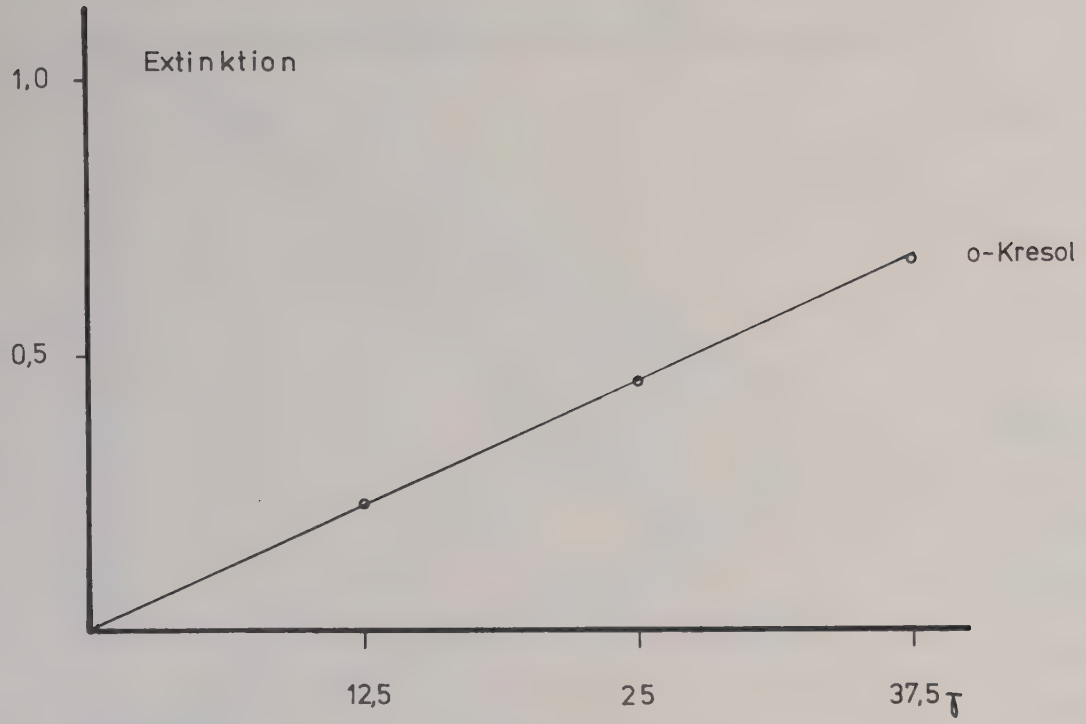


Abb.8

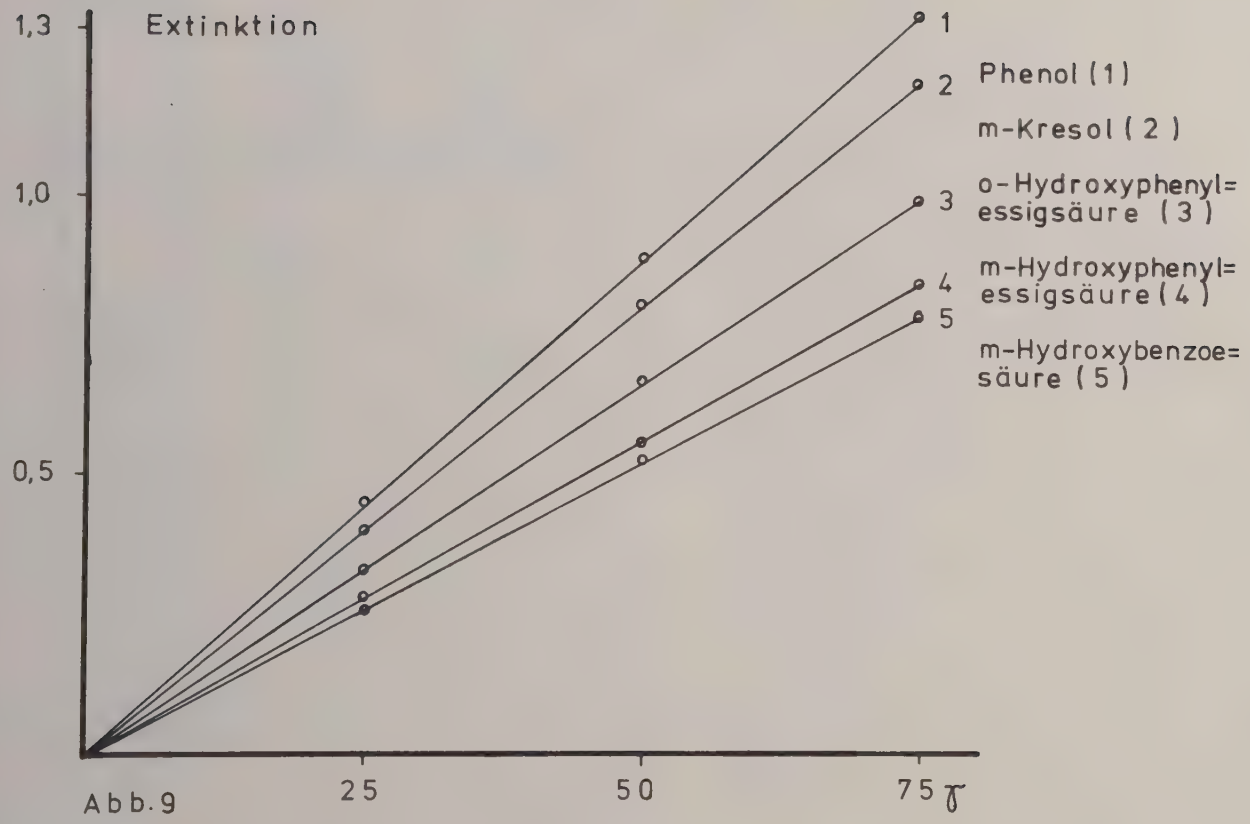

1,3
Extinktion
1,0
0,5
1
2
3
4
5
Phenol (1)
m-Kresol (2)
o-Hydroxyphenyl=
essigsäure (3)
m-Hydroxyphenyl=
essigsäure (4)
m-Hydroxybenzoe=
säure (5)
25
50
75 γ

Abb. 9

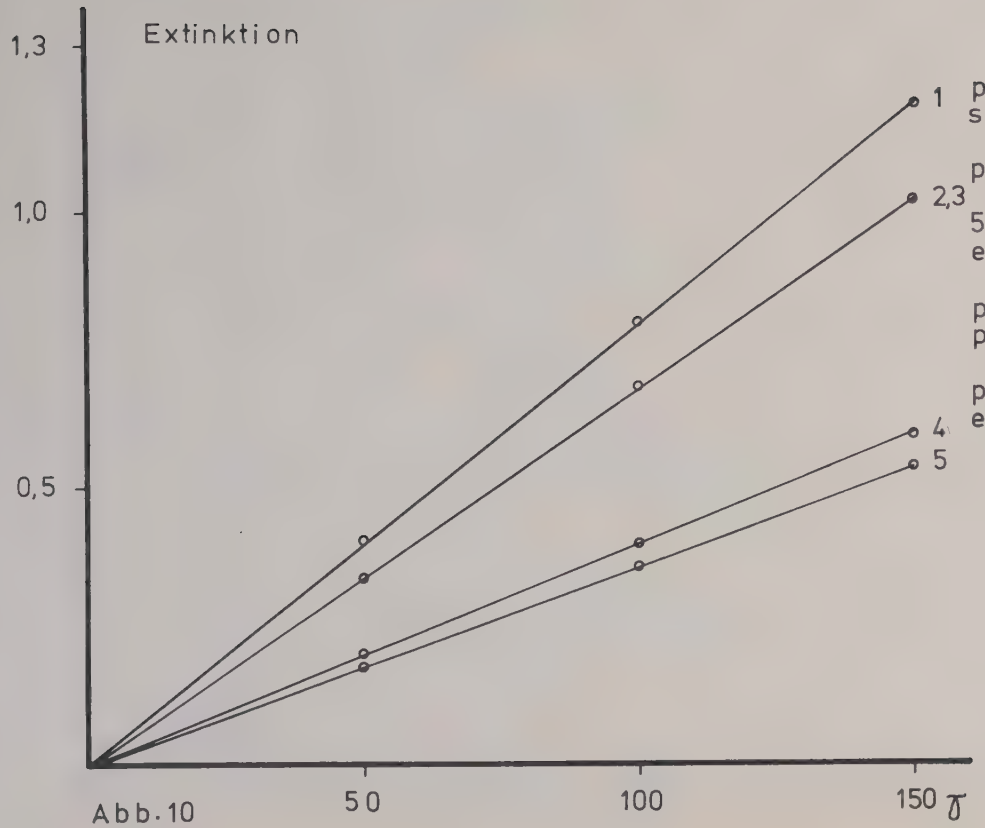

Extinktion
1,3
1,0
0,5
1
2,3
4
5
p-Hydroxybenzoe=
säure (1)
p-Kresol (2)
5-Hydroxyindolyl=
essigsäure (3)
p-Hydroxyphenyl=
propionsäure (4)
p-Hydroxyphenyl=
essigsäure (5)
50
100
150 γ

Abb. 10

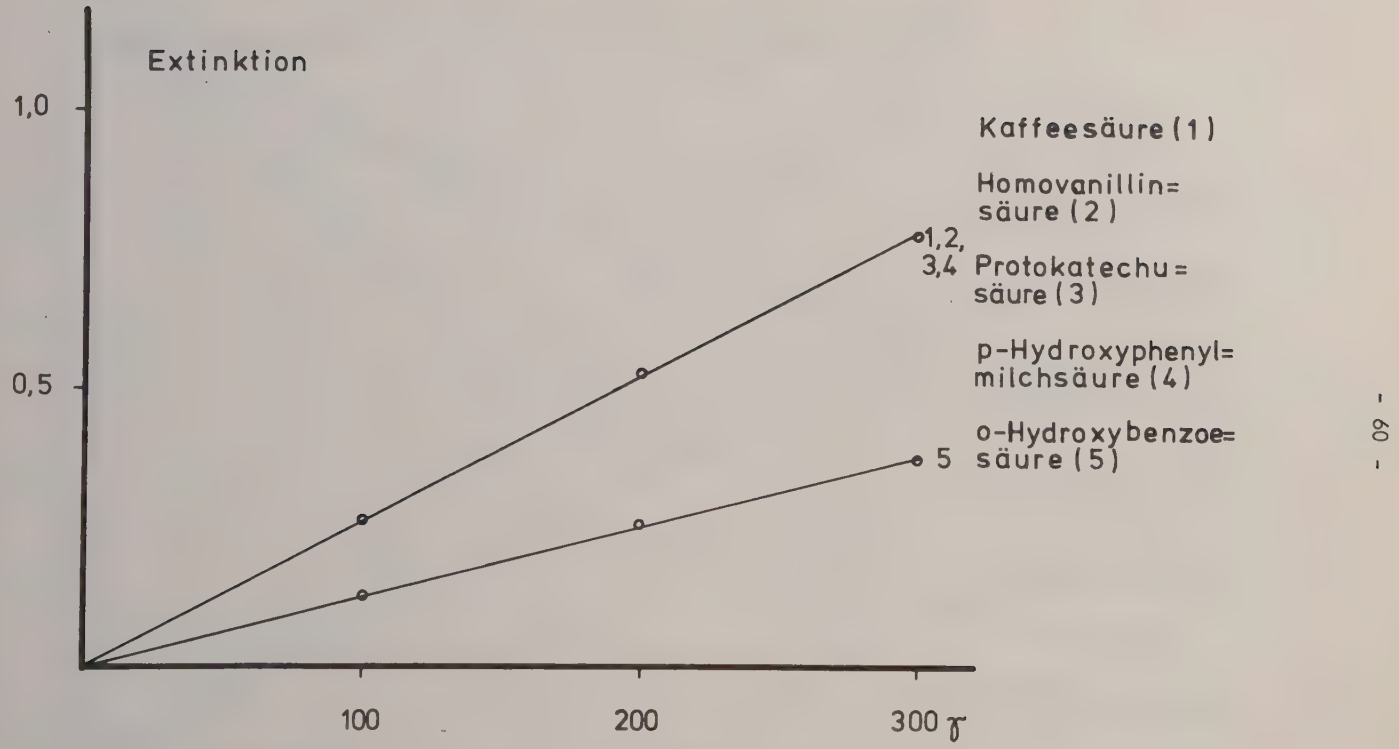

Extinktion
1,0
0,5
100
200
300 γ
Kaffeesäure (1)
Homovanillin=
säure (2)
1,2,
3,4 Protokatechu=
säure (3)
p-Hydroxyphenyl=
milchsäure (4)
o-Hydroxybenzoe=
5 säure (5)

Abb. 11

Tab. 2 : Molare Wirksamkeit verschiedener Phenole und aromatischer Hydroxysäuren. Diazo-Reagenz.

Substanzname	molare Wirksamkeit
Phenol	1,00
o - Kresol	1,05
m - "	0,91
p - "	0,40
o - Hydroxybenzoesäure	0,07
m - "	0,60
p - "	0,46
o - Hydroxyphenylessigsäure	0,75
m - "	0,64
p - "	0,20
p - Hydroxyphenylpropionsäure	0,24
p - Hydroxyphenylmilchsäure	0,15
5 - Hydroxyindolylessigsäure	0,40
Kaffeesäure	0,15
Homovanillinsäure	0,15
Protokatechusäure	0,15

Nach Aufstellen der Eichkurven wurden Wiederauffindungsversuche mit einigen Substanzen durchgeführt. Zunächst wurden die Reinsubstanzen aus wässriger saurer Lösung (p H 1) durch Ausschütteln mit 10 ml Diäthyläther extrahiert. Anschließend wurde die Hälfte des Ätherextraktes mit 1 ml 1/10 n NaOH ausgeschüttelt. Der Äther wurde dann in einem Wasserbad von 50° C abgedampft (Dauer der Prozedur : 30 Minuten). Die Farbreaktion wurde dann in der oben beschriebenen Weise durchgeführt. Statt 2 wurden jetzt 7 ml Aqua bidest. hinzugefügt. Die Ergebnisse sind in Tab. 3 zusammengestellt. Die Resultate sind sehr gut und entsprechen denen, die von SCHMIDT (67, 1942) mit kontinuierlicher Extraktion erzielt werden konnten.

Jetzt wurden entsprechend den Ergebnissen von SCHMIDT (67, 1942) Eichkurven zur Bestimmung der freien und gebundenen Phenole aufgestellt (Abb. 12). Als Eichsubstanzen wurden die im Urin mengenmäßig den größten Teil ausmachenden Phenolkörper verwendet : Phenol, p - Kresol und p - Hydroxyphenylessigsäure, und zwar im Verhältnis 1 : 9 : 1000 für die freien und im Verhältnis 1 : 9 : 10 für die gebundenen Phenole.

Jetzt wurde eine Urinprobe einer Zehnfachbestimmung unterworfen, wobei die Aufbereitung des Materials in folgender Weise durchgeführt wurde :

1 ml Urin wurde mit 3,5 ml Aqua bidest. verdünnt und mit 0,25 ml einer 10 %igen Natriumwolframat - Lösung (Lösung aus Merck Art. Nr. 6672) sowie 0,35 ml einer 2/3 n Schwefelsäure (Schwe-

Tab. 3 : Wiederauffindung bekannter Mengen von Phenolen und aromatischen Hydroxysäuren durch Aetherextraktion wässriger Lösungen (pH 1).

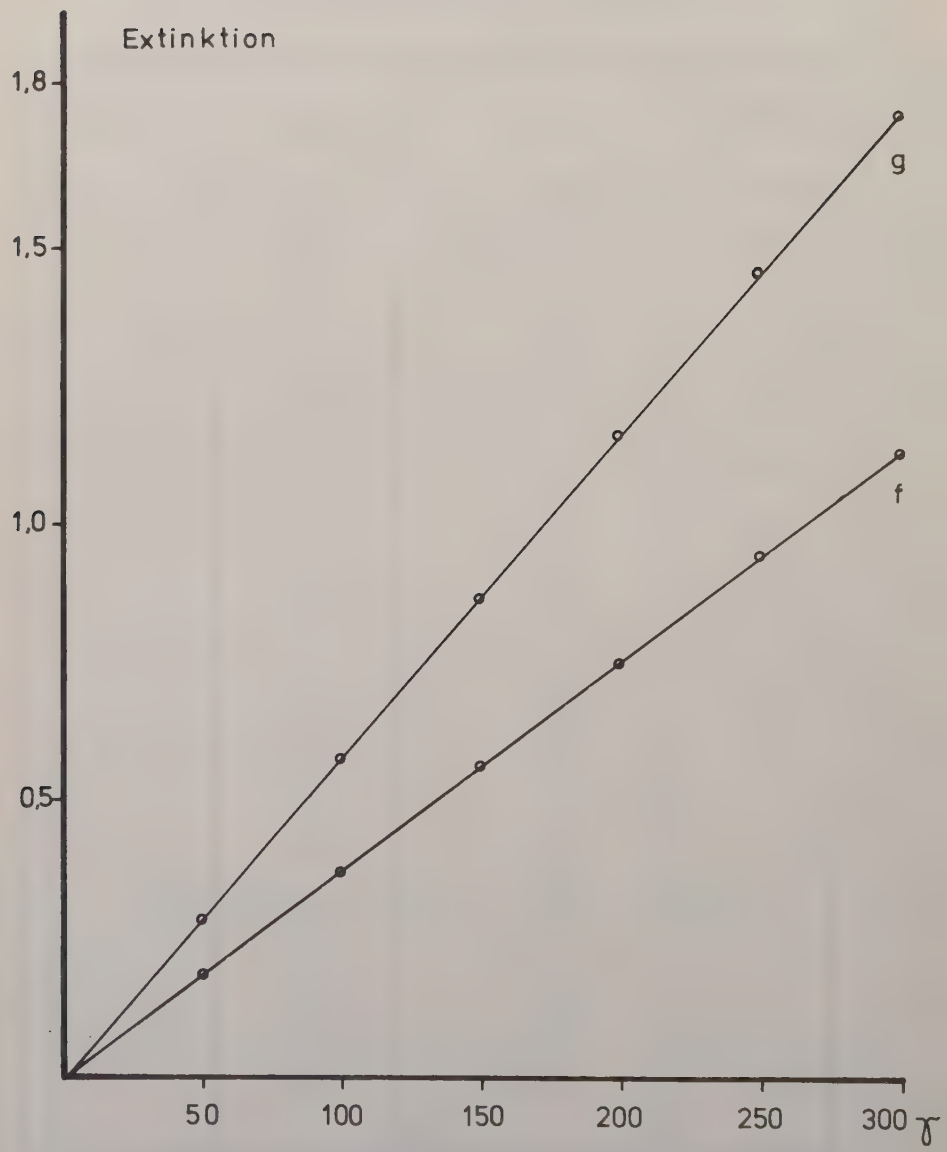
Substanzname	zugefügte Menge in mg	wiedergefundene Menge in %
Phenol	0,025	105
"	0,050	98
"	0,025	99
"	0,050	104
"	0,025	96
"	0,050	98
o - Kresol	0,0125	96
"	0,025	104,5
"	0,0125	102
"	0,025	101
"	0,0125	102
"	0,025	102
m - Kresol	0,0125	102
"	0,025	104
"	0,0125	100
"	0,025	106
"	0,0125	98
"	0,025	105
p - Kresol	0,050	100
"	0,100	102,5
"	0,050	103
"	0,100	100
"	0,050	97
"	0,100	105

Tab. 3 : Wiederauffindung bekannter Mengen von Phenolen und aromatischen Hydroxysäuren durch Aetherextraktion wässriger Lösungen (pH 1).

Substanzname	zugefügte Menge in mg	wiedergefundene Menge in %
m - Hydroxybenzoesäure	0,050	98,1
"	0,100	100
"	0,050	98,6
"	0,100	98,3
"	0,050	97,6
"	0,100	99,0
p - Hydroxybenzoesäure	0,025	95
"	0,050	100
"	0,025	94,5
"	0,050	99,9
"	0,025	95,5
"	0,050	99,2
o - Hydroxyphenylessigsäure	0,025	98
"	0,050	96
"	0,025	96,1
"	0,050	94
"	0,025	97,2
"	0,050	95
m - Hydroxyphenylessigsäure	0,025	95
"	0,050	97
"	0,025	95
"	0,050	93,2
"	0,025	95
"	0,050	93,3

Tab. 3 : Wiederauffindung bekannter Mengen von Phenolen und aromatischen Hydroxysäuren durch Aetherextraktion wässriger Lösungen (pH 1).

Substanzname	zugefügte Menge in mg	wiedergefundene Menge in %
p - Hydroxyphenylessigsäure	0,050	100
"	0,100	96
"	0,050	98
"	0,100	100
"	0,050	102
"	0,100	98
Kaffeesäure	0,100	96
"	0,150	98
"	0,100	99
"	0,150	97
"	0,100	93
"	0,150	97,5
Homovanillinsäure	0,100	97,3
"	0,150	97
"	0,100	98,6
"	0,150	97
"	0,100	98,1
"	0,150	97
Protokatechusäure	0,100	95
"	0,150	97
"	0,100	95,4
"	0,150	96
"	0,100	94,6
"	0,150	95



Eichkurven zur Berechnung der freien(f) und gebundenen(g) Phenole im Urin

Abb. 12

felsäure aus Titrisol Merck Art. Nr. 9981) enteiweißt. Danach wurden 1,5 ml einer 1 n Schwefelsäure zugegeben. Jetzt wurde mit einem Glasstab gut durchgemischt und 20 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen / Minute zentrifugiert. Der p H - Wert des Zentrifugates liegt bei 1. Der Überstand wurde quantitativ in einen der oben beschriebenen Scheidetrichter gegeben und 2 Minuten lang mit 10 ml Diäthyläther (Merck Art. Nr. 921) ausgeschüttelt. Nach einer Stunde erfolgte die Trennung der beiden Flüssigkeitsfraktionen in Schliffreagensgläser. Das Glas mit dem Ätherextrakt, der jetzt die freien Phenole enthält, wurde mit einem Glasstopfen verschlossen und in einem Kühlschrank aufbewahrt. Die andere Fraktion wurde zum Abdampfen der geringen Mengen verbliebenen Äthers für 10 Minuten in ein Wasserbad von 50° C verbracht. Der p H - Wert dieser Fraktion liegt immer noch bei 1. Jetzt wurde das Reagensglas mit einem Glasstopfen und Metallfedern verschlossen und zu Hydrolyse der gebundenen Phenolkörper eine Stunde in ein kochendes Wasserbad gestellt. Nach Abkühlen des Hydrolysates (Wasserbad mit Eisstücken), dessen p H - Wert immer noch bei 1 liegt, wurde dieses quantitativ in einen Scheidetrichter gegeben und wieder 2 Minuten lang mit 10 ml Äther ausgeschüttelt. Die Trennung der Fraktionen erfolgte in der oben beschriebenen Weise, wobei das extrahierte Hydrolysat verworfen wurde. Der zweite Ätherextrakt enthält die gebundenen Phenolkörper, die bei der Hydrolyse freigesetzt worden waren.

Die Bestimmung der freien und gebundenen Phenolkörper erfolgte

jetzt nach der modifizierten Methode von DE MEIO, wobei immer nur die Hälfte des Ätherextraktes verwendet wurde. Der aus den Eichkurven abgelesene gamma - Wert wird mit 2 und der 24 Stunden - Urinmenge in ml multipliziert und durch 1000 dividiert. Man erhält so die Konzentration der freien und gebundenen Phenolkörper im 24 Stunden - Urin in mg.

Bei der Zehnfachbestimmung eines Urins ergaben sich die folgenden Werte, die zur Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung, mittlerem Fehler, Durchschnittswert und 2 S Normalbereich benutzt wurden. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 4 und 5 zusammengestellt.

In einer weiteren Versuchsreihe wurden jetzt verschiedene Phenole in bekannter Menge dem vorher 10 - fach bestimmten Urin zugesetzt. Die Bestimmung ergab die in der Tabelle 6 zusammengestellten Werte. Es zeigt sich also, daß durch die Enteiweißung des Urins keine Verluste an Phenolen entstehen.

b. Serum

Die Aufbereitung des Materials erfolgte folgendermaßen :
2 ml Serum wurden mit 6,8 ml Aqua bidest. verdünnt und mit 0,5 ml einer 10 %igen Natriumwolframat - Lösung sowie 0,7 ml einer 2/3 n Schwefelsäure enteiweißt. Das Gemisch wurde mit einem Glasstab gut durchgerührt und 20 Minuten lang bei 3000 Umdrehungen / Minute zentrifugiert. Jetzt wurden 1,5 ml einer 1 n Schwefelsäure dazugegeben und erneut 20 Minuten bei gleicher

Tab. 4 : Liste zur Berechnung von Mittelwert (X), Standardabweichung (S) und mittlerem Fehler (S_x) der freien Phenole und aromatischen Hydroxysäuren im Urin.

Lfd. Nr.	freie Körper im 24 Std - Urin in mg (X)	$X - \bar{X}$	$(X - \bar{X})^2$
1	163,5	+ 1,46	2,1316
2	159,2	- 2,84	8,0656
3	163,5	+ 1,46	2,1316
4	163,5	+ 1,46	2,1316
5	168,3	+ 6,26	39,1876
6	159,7	- 2,34	5,4756
7	159,2	- 2,84	8,0656
8	160,3	- 1,74	3,0276
9	160,8	- 1,24	1,5376
10	162,4	+ 0,36	0,1296
n = 10	S(X) = 1620,4	S(X - $\bar{X}$) = 0 (Kontrolle)	S(X - $\bar{X}$)^2 = 71,8840

Mittelwert : $\bar{X} = \frac{S(X)}{10} = 162,04$ mg

Standardabweichung : $S = \frac{S(X - \bar{X})^2}{n - 1} = \pm 2,826$ mg = 1,75 %

Mittlerer Fehler : $S_x = \frac{S}{n} = \pm 0,9$ mg = 0,6 %

Durchschnittswert : 162,04 $\pm$ 0,9 mg

2 S Normalbereich : 156,39 mg bis 167,69 mg

Tab. 5 : Liste zur Berechnung von Mittelwert (X), Standardabweichung (S) und mittlerem Fehler (S_x) der gebundenen Phenole und aromatischen Hydroxysäuren im Urin.

Lfd. Nr.	geb. Körper im 24 Std - Urin in mg (X)	$X - \bar{X}$	$(X - \bar{X})^2$
1	231,4	- 5,2	27,04
2	236,6	± 0	0
3	243,6	+ 7,0	49,00
4	236,6	± 0	0
5	234,8	- 1,8	3,24
6	243,6	+ 7,0	49,00
7	234,8	- 1,8	3,24
8	233,2	- 3,4	11,56
9	236,6	± 0	0
10	234,8	- 1,8	3,24
n = 10	S(X) = 2366	$S(X - \bar{X})$ = 0 (Kontrolle)	$S(X - \bar{X})^2$ = 146,32

Mittelwert : $\bar{X} = \frac{S(X)}{10} = 236,6$ mg

Standardabweichung : $S = \frac{S(X - \bar{X})^2}{n - 1} = \pm 4,03$ mg = 1,70 %

Mittlerer Fehler : $S_x = \frac{S}{n} = \pm 1,27$ mg = 0,54 %

Durchschnittswert : 236,6 ± 1,27 mg

2 S Normalbereich : 228,54 mg bis 244,66 mg

Tab. 6 : Wiederauffindung bekannter Mengen von Phenolen und aromatischen Hydroxysäuren nach Zugabe zu Urin.

Substanzname	zugefügte Menge in mg	wiedergefundene Menge in %
Phenol	0,025	95
"	0,050	101
"	0,025	96
"	0,050	102
"	0,025	94
"	0,050	97
p - Kresol	0,050	100
"	0,100	96,5
"	0,050	102
"	0,100	95
"	0,050	98
"	0,100	93,5
p - Hydroxyphenylessigsäure	0,100	94
"	0,200	97
"	0,100	95
"	0,200	99
"	0,100	99
"	0,200	95

Umdrehungszahl zentrifugiert.

Der übrige Analysengang erfolgte in der oben für Urin beschriebenen Art, außer daß nur 6 ml Äther zur Extraktion verwendet wurden und der gesamte Ätherextrakt zur Bestimmung genommen wurde. Die p H - Werte von Zentrifugat und Hydrolysat lagen bei 1.

Die Entwicklung der Farbreaktion erfolgte in der von SCHMIDT und Mitarbeitern (70, 1950) angegebenen Weise: nach Ausschütteln der Ätherextrakte mit einem ml 0,1 n NaOH (Dauer 2 Minuten) wurde der Äther in einem Wasserbad von etwa 50° C abgedampft (Dauer der Prozedur : 30 Minuten). Jetzt wurden 1,3 ml 0,1 n Schwefelsäure und 2,7 ml Aqua bidest. hinzugefügt. Nach zweimaligem Umstülpen der Reagensgläser wurden 0,5 ml Folin - Ciocalteu - Reagens (das Reagens der Fa. Merck wurde 1 : 1 mit Aqua bidest. verdünnt) und 1 ml einer 20 %igen Natriumbicarbonat - Lösung hinzugefügt. Nach erneutem zweimaligem Umstülpen wurde in einem kochenden Wasserbad genau eine Minute erhitzt und anschließend sofort in einem Wasserbad mit Eisstückchen abgekühlt. Die entstandene Farbintensität der klaren blauen Lösung wurde im Beckmann - Spektralfotometer - DU gemessen. Der Leerwert enthielt statt der die extrahierten Phenole enthaltenden 0,1 n NaOH reine Natronlauge. Die Farbintensität war entsprechend den Untersuchungen SCHMIDTs (70, 1950) länger als eine Stunde konstant.

Die Extinktion der entstandenen blauen Lösung (die Reaktion mit sämtlichen Phenolkörpern ergibt dieselbe Farbe) wurde bei

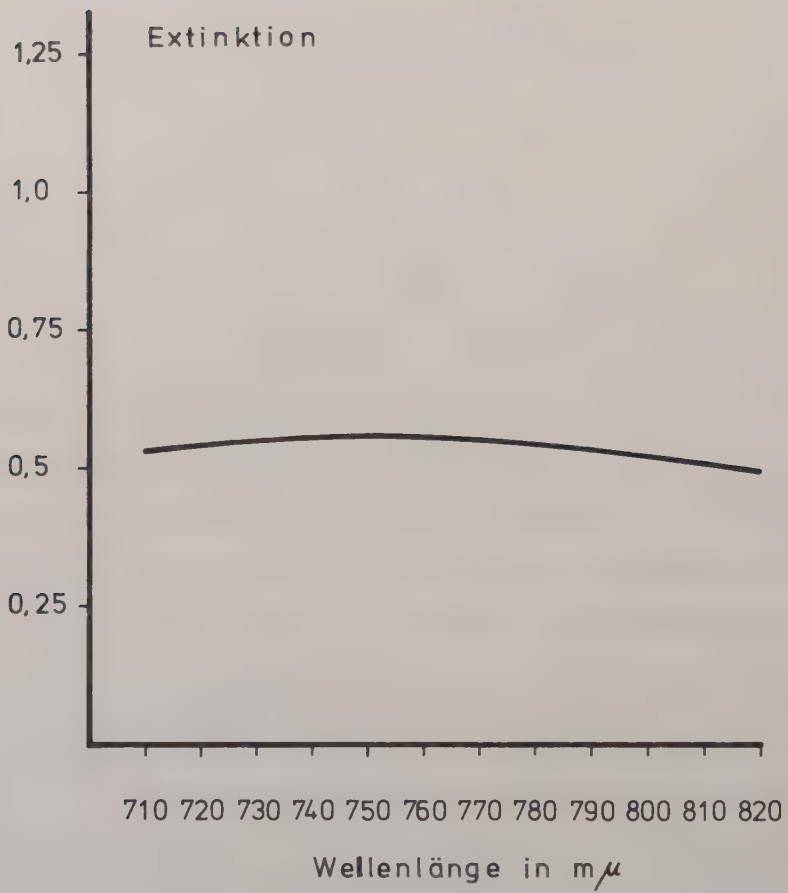
einer Schichtdicke von 1 cm in einem Wellenlängenbereich von 400 bis 1000 nm gemessen. Das Extinktionsmaximum wurde bei einer Wellenlänge von 750 nm gefunden, wie Abb. 13 am Beispiel der p - Hydroxyphenylessigsäure zeigt.

Nach Herstellung von Eichlösungen wurden wiederum Eichkurven für einige Reinsubstanzen aufgestellt. Die wichtigsten Kurven sind der Abb. 14 zu entnehmen. Aus den Kurven ist zu ersehen, daß die Konzentration der Eichlösungen bedeutend niedriger lag, als bei der Urinbestimmung. Sie lag jetzt bei 2,5 bis 10 gamma pro ml. Die Reinsubstanzen wurden ebenfalls nur in Aqua bidest. gelöst. Aus den Kurven wurde in analoger Weise zur Urinbestimmung die molare Wirksamkeit bestimmt (Tab. 7).

Die Eichkurven zur Bestimmung der freien und gebundenen Phenole wurden ebenfalls mit Phenol, p - Kresol und p - Hydroxyphenylessigsäure im Verhältnis 1 : 9 : 1000 bzw. 1 : 9 : 10 aufgestellt, da anzunehmen ist, daß die Urinkonzentration der genannten Substanzen der Serumkonzentration entspricht. Die Eichkurven sind in Abb. 15 wiedergegeben.

Anschließend wurde eine Zehnfachbestimmung eines Serums (Biseko - Serumkonserve des Biotest - Serum - Institus, Frankfurt a.M.) durchgeführt. Die Ergebnisse, die wie bei der Urinuntersuchung zur Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung, mittlerem Fehler und 2 S Normalbereich benutzt wurden, sind in den Tabellen 8 und 9 zusammengestellt.

Jetzt wurden Wiederauffindungsversuche (Zugabe bekannter Mengen



p-Hydroxyphenyl=
essigsäure

50 γ

Abb. 13

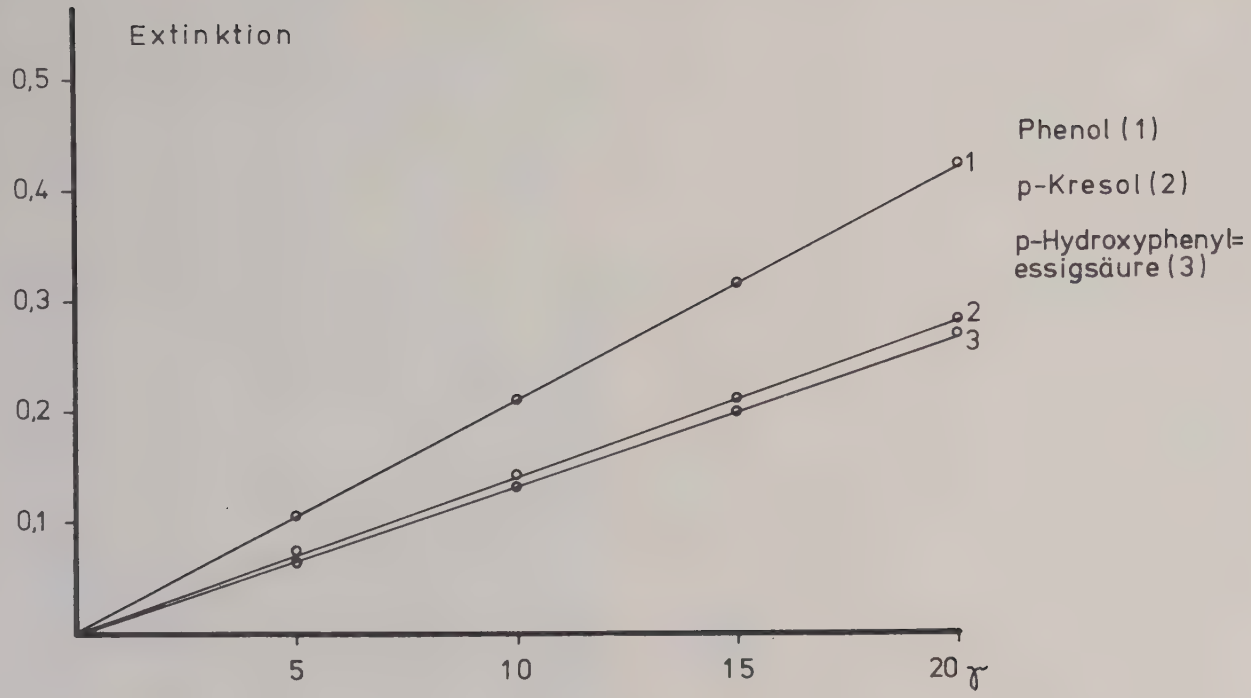

Extinktion
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
5
10
15
20 γ
1
2
3
Phenol (1)
p-Kresol (2)
p-Hydroxyphenyl=
essigsäure (3)

Abb. 14

Tab. 7 : Molare Wirksamkeit verschiedener Phenole und aromatischer Hydroxysäuren. Folin-Reagenz.

Substanzname	molare Wirksamkeit
Phenol	1,00
o - Kresol	0,67
m - "	0,78
p - "	0,70
o - Hydroxybenzoesäure	0,24
m - "	0,56
p - "	0,59
o - Hydroxyphenylessigsäure	0,61
m - "	0,73
p - "	0,68
p - Hydroxyphenylpropionsäure	0,47
p - Hydroxyphenylmilchsäure	0,50
5 - Hydroxyindolylessigsäure	0,98
Kaffeesäure	0,19
Homovanillinsäure	0,70
Protokatechusäure	0,78

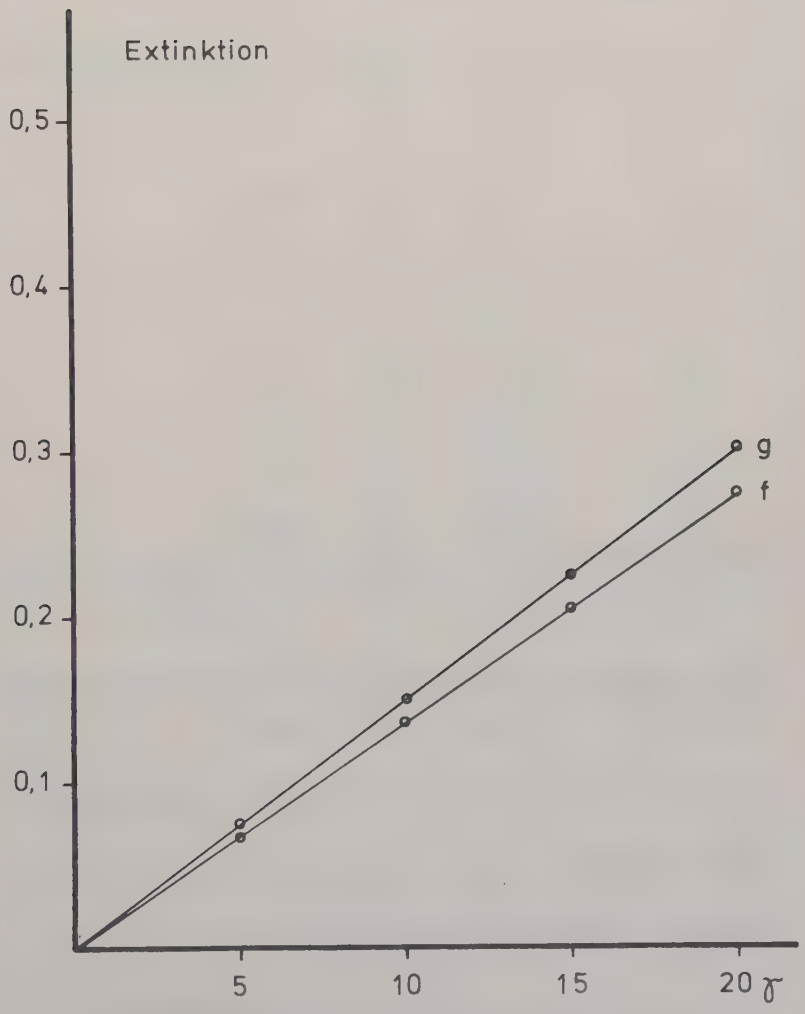


Abb.15 Eichkurven zur Berechnung der freien(f) und gebundenen(g) Phenole im Serum

Tab. 8 : Liste zur Berechnung von Mittelwert ($\bar{X}$), Standardabweichung (S) und mittlerem Fehler (S_x) der freien Phenole und aromatischen Hydroxysäuren im Serum.

Lfd. Nr.	freie Körper in mg % (X)	$X - \bar{X}$	$(X - \bar{X})^2$
1	0,189	+ 0,0022	0,00000484
2	0,196	+ 0,0092	8464
3	0,181	- 0,0058	3364
4	0,189	+ 0,0022	484
5	0,181	- 0,0058	3364
6	0,185	- 0,0018	324
7	0,181	- 0,0058	3364
8	0,181	- 0,0058	3364
9	0,196	+ 0,0092	8464
10	0,189	+ 0,0022	484
n = 10	S(X) = 1,868	$S(X - \bar{X})$ = 0 (Kontrolle)	$S(X - \bar{X})^2$ = 0,00032160

Mittelwert : $\bar{X} = \frac{S(X)}{10} = 0,1868$ mg %

Standardabweichung : $S = \frac{S(X - \bar{X})^2}{n - 1} = \pm 0,006$ mg % = 3,21 %

Mittlerer Fehler : $S_x = \frac{S}{n} = \pm 0,0019$ mg % = 1,02 %

Durchschnittswert : 0,1868 $\pm$ 0,0019 mg %

2 S Normalbereich : 0,1748 mg % bis 0,1988 mg %

Tab. 9 : Liste zur Berechnung von Mittelwert (X), Standardabweichung (S) und mittlerem Fehler (S_x) der gebundenen Phenole und aromatischen Hydroxysäuren im Serum.

Lfd. Nr.	geb. Körper in mg % (X)	$X - \bar{X}$	$(X - \bar{X})^2$
1	0,186	- 0,0056	0,00003136
2	0,186	- 0,0056	3136
3	0,200	+ 0,0084	7056
4	0,200	+ 0,0084	7056
5	0,200	+ 0,0084	7056
6	0,186	- 0,0056	3136
7	0,186	- 0,0056	3136
8	0,186	- 0,0056	3136
9	0,186	- 0,0056	3136
10	0,200	+ 0,0084	7056
n = 10	S(X) = 1,916	S(X - $\bar{X}$) = 0 (Kontrolle)	$S(X - \bar{X})^2$ = 0,00047040

Mittelwert : $\bar{X} = \frac{S(X)}{10} = 0{,}1916$ mg %

Standardabweichung : $S = \frac{S(X - \bar{X})^2}{n - 1} = \pm 0{,}0072$ mg % = 3,77 %

Mittlerer Fehler : $S_x = \frac{S}{n} = \pm 0{,}0023$ mg % = 1,20 %

Durchschnittswert : 0,1916 $\pm$ 0,0023 mg %

2 S Normalbereich : 0,2060 mg % bis 0,1772 mg %

einzelner Phenole zu dem 10 - fach bestimmten Serum) durchge=
führt. Die Ergebnisse sind der Tabelle 10 zu entnehmen. Der Ver=
lust, der beim Enteiweißen des Serums entsteht, liegt also zwi=
schen 25 und 31 %.

Tab. 10 : Wiederauffindung bekannter Mengen von Phenolen und aromatischen Hydroxysäuren nach Zugabe zu Serum.

Substanzname	zugefügte Menge in mg	wiedergefundene Menge in %
Phenol	0,010	71,4
"	0,020	77,5
"	0,010	69,2
"	0,020	74,0
"	0,010	69,4
"	0,020	73,5
p - Kresol	0,010	84,0
"	0,020	80,0
"	0,010	85,7
"	0,020	78,4
"	0,010	82,3
"	0,020	81,6
p - Hydroxyphenylessigsäure	0,010	70,2
"	0,020	69,1
"	0,010	70,4
"	0,020	68,3
"	0,010	67,5
"	0,020	69,6

IV. ERGEBNISSE

A. Untersuchungen über die Konzentration der freien und gebundenen Phenole und aromatischen Hydroxysäuren im Serum und 24 Stunden - Urin Gesunder und Ileuskranker

1. Gesunde

a. Von je 20 gesunden Personen (8 weibliche, 12 männliche) wurde mit den im Kapitel III beschriebenen Methoden Serum und 24 Stunden - Urin untersucht. Die männlichen und weiblichen Personen im Alter zwischen 20 und 69 Jahren wurden eingehend klinisch untersucht. Es fand sich bei sämtlichen Probanden kein Anhalt für eine Erkrankung; insbesondere bestand keine Leber,- Nieren,- Darm - oder Stoffwechselkrankheit. Serum und Urin konnte nicht in allen Fällen an demselben Tag und von denselben Personen gewonnen werden.

b. 10 klinisch gesunde Personen (3 weibliche, 7 männliche) wurden drei Tage lang mit einer Diät mit

aa. 30 g Eiweiß ernährt; die Berechnung der Eiweißmengen, die in den verschiedenen Nahrungsmitteln enthalten und die jeweils in Klammern angegeben sind, erfolgte nach den Tabellen aus dem Buch von HOLTMEIER (48, 1964).

Frühstück :

100 g Roggenmischbrot (6,30 g)

15 g Butter (0,11 g)
10 g Honig (0,04 g)
30 g Camembert, 45 % F.i.T. (8,25 g)
100 g Erdbeeren (0,80 g)

Gesamteiweißmenge des Frühstücks : 15,5 g

Mittagessen :

150 g Kartoffeln, geschält (1,80 g)
150 g Gelbe Rüben (2,50 g)
100 g Blumenkohl (3,00 g)
20 g Butter (0,14 g)

Gesamteiweißmenge des Mittagessens : rd. 7,5 g

Abendessen :

20 g Knäckebrot (2,14 g)
100 g Tomaten (1,00 g)
20 g Zwiebeln (0,26 g)
100 g Joghurt, einfach (3,30 g)
150 g Pampelmuse, Fruchtfleisch (1,20 g)

Gesamteiweißmenge des Abendessens : 7,90 g

Tageseiweißmenge : rd. 31 g

bb. 90 g Eiweiß ernährt.

Frühstück :

wie bei aa. (15,5 g)
1 Ei (57 g) (7,0 g)

Gesamteiweißmenge des Frühstücks : 22,5 g

Mittagessen :

wie bei aa.	(7,5 g)
140 g Rindfleisch ohne Fett (Schabefleisch)	(30,1 g)

Gesamteiweißmenge des Mittagessens : 37,6 g

Abendessen :

wie bei aa.	(7,9 g)
100 g Kalbsbraten (mager, leicht gebraten, kalt)	(22,8 g)

Gesamteiweißmenge des Abendessens : 30,7 g

Tageseiweißmenge : rd. 91 g

cc. 150 g Eiweiß ernährt.

Frühstück :

wie bei aa.	(15,5 g)
1 Ei (57 g)	(7,0 g)
90 g Quark, 0,8 % Fett	(15,5 g)

Gesamteiweißmenge des Frühstücks : 38,0 g

Mittagessen :

wie bei aa.	(7,5 g)
240 g Rindfleisch ohne Fett (Schabefleisch)	(51,6 g)

Gesamteiweißmenge des Mittagessens : 59,1 g

Abendessen :

wie bei aa.	(7,9 g)
200 g Kalbsbraten (mager, leicht gebraten, kalt)	(45,6 g)

Gesamteiweißmenge des Abendessens : 53,5 g

Tageseiweißmenge : rd. 151 g

Jeweils am dritten Tag der Diät wurde der 24 Stunden - Urin gesammelt und auf seinen Gehalt an freien und gebundenen Phenolen und aromatischen Hydroxysäuren untersucht.

c. 5 klinisch gesunde Personen (1 weibliche, 4 männliche) wurden 24 Stunden lang mit 2 kg Äpfeln ernährt. Während dieses Zeitraums wurde der Urin gesammelt und seine Konzentration an freien und gebundenen Phenolen und aromatischen Hydroxysäuren bestimmt.

d. Von einem gesunden männlichen Probanden wurde das Tagesprofil der Urinausscheidung der freien und gebundenen Phenole und aromatischen Hydroxysäuren bestimmt. Es wurde die Urinmenge von jeweils 4 Stunden gesammelt und untersucht.

2. Ileuskranke

a. Es wurde die Serumkonzentration der freien und gebundenen Phenole und aromatischen Hydroxysäuren bei 10 Patienten im Alter zwischen 17 und 75 Jahren

(3 männliche und 7 weibliche) bestimmt. Bei zwei Patienten (Fall Nr. 1 und 2) handelte es sich um ein leichtes, bei vier Patienten (Fall Nr. 3 - 6) um ein mittelschweres und bei ebenfalls vier Patienten (Fall Nr. 7 - 10) um ein sehr schweres Krankheitsbild. Von den 10 Patienten verstarben 3 (Fall Nr. 4, 7 und 10) im St. Hedwig - Krankenhaus Illingen und einer (Fall Nr. 9) in der I. Medizinischen Klinik der Universitätskliniken Homburg / Saar. Bei den im St. Hedwig - Krankenhaus Illingen verstorbenen Patienten wurde keine Autopsie durchgeführt.

Die Patienten stammen aus dem Krankengut des St. Hedwig - Krankenhauses Illingen (Saar) aus den Jahren 1967 bis 1970.

b. Klinische Diagnose und Operationsbefund der Ileuspatienten

Die Einteilung der Darmpassagestörungen erfolgte nach dem bei DIEBOLD, JUNGHANNS und ZUKSCHWERDT (35, 1962) angegebenen Schema.

Lfd. Nr.	Name	Krbl. Nr.	Alter
1	W. Maria	784 / 1970	33
2	B. Maria	214 / 1970	74
3	E. Else	1058 / 1967	45
4	O. Else	1720 / 1969	72
5	K. Nikolaus	1847 / 1969	66
6	K. Marlene	234 / 1968	33

Lfd. Nr.	Name	Krbl. Nr.	Alter
7	Sch. Anna	659 / 1967	75
8	S. Peter	1102 / 1969	17
9	K. Rudolf	2362 / 1968	19
10	E. Maria	673 / 1970	60

Lfd. Nr.	Klinische Diagnose	Operationsbefund
1	reflektorischer Dünndarm=subileus (paralytisch) bei retroperitonealem Hämatom durch Fraktur des I. L W K	—
2	beginnender reflektorischer Dünndarmileus (paralytisch) bei retroperitonealem Hämatom durch Frakturen des VIII. und X. B W K	—
3	paralytischer Dünndarmileus bei Verdacht auf perforiertes Duodenalgeschwür und Pankreatitis	funktionell - paralytischer Dünndarmileus bei perforiertem Ulcus duodeni, Pankreatitis und beginnender Peritonitis
4	mechanischer Dünndarmileus nach zweifacher unterer Medianlaparotomie (Operation an den Eierstöcken, Uterusamputation	Okklusion durch erhebliche Verwachsungen des gesamten unteren Dünndarms; außerdem funktionell - paralytischer Ileus durch Douglasabszeß bei perforierter Appendicitis
5	mechanischer Dünndarmileus (Okklusion) durch intraabdominelle Verwachsungen nach Magenoperation; kompensierte Lebercirrhose	—

Lfd. Nr.	Klinische Diagnose	Operationsbefund
6	mechanischer Dünndarmileus durch intraabdominelle Verwachsungen nach Operation einer Extrauteringravidität	funktionell - paralytischer Dünndarmileus bei Okklusion des unteren Ileums durch zirkuläre Einschnürung (Einbettung der Darmschlinge in einen entzündlichen Ovarialtumor)
7	Gallenblasenempyem, gangränöse Cholecystitis (Perforation ?), Peritonitis; funktionell - paralytischer Dünndarmileus durch Peritonitis	---
8	mechanischer und paralytischer Dünndarmileus bei Peritonitis und Kotfistel nach Operation einer perforierten Appendicitis	retrocoecal gelegener perityphlitischer Abszeß
9	Pankreatitis, Peritonitis, beginnende Anurie; Blutungsneigung. Reflektorisch und funktionell - paralytischer Dünndarmileus durch Pankreatitis und Peritonitis	---
10	mechanischer Dünndarmileus bei inkarzerierter Nabelhernie	Strangulation des Dünndarms durch Nabelherni-eninkarzeration

B. Ergebnisse

1. Gesunde

a. Urin (Tabelle 11) und Serum (Tabelle 12)

aa. Mittelwert der freien Phenole und aromatischen Hydroxysäuren im 24 Stunden - Urin : 222 mg

(Maximum : 293 mg; Minimum : 157 mg)

bb. Mittelwert der gebundenen Phenole und aromatischen Hydroxysäuren im 24 Stunden - Urin : 208 mg
(Maximum : 247 mg; Minimum : 140 mg)

cc. Mittelwert der freien Phenole und aromatischen Hydroxysäuren im Serum : 0,19 mg %
(Maximum : 0,27 mg %; Minimum : 0,10 mg %)

dd. Mittelwert der gebundenen Phenole und aromatischen Hydroxysäuren im Serum : 0,24 mg %
(Maximum : 0,33 mg %; Minimum : 0,12 mg %)

b. Freie und gebundene Phenole und aromatische Hydroxysäuren im 24 Stunden - Urin 10 gesunder Personen bei einer Diät mit verschiedenen Eiweißmengen. Zum Vergleich wurde der Mittelwert der Normalwerte aus Tabelle 11 herangezogen. Die Ergebnisse sind graphisch in Abbildung 16 zusammengestellt.

aa. Mittelwert bei einer Diät mit 30 g Eiweiß / Tag

freie Phenole und aromatische Hydroxysäuren :
155 mg

gebundene Phenole und aromatische Hydroxysäuren :
140 mg

bb. Mittelwert bei einer Diät mit 90 g Eiweiß / Tag

freie Phenole und aromatische Hydroxysäuren :
210 mg

gebundene Phenole und aromatische Hydroxysäuren :

190 mg

cc. Mittelwert bei einer Diät mit 150 g Eiweiß / Tag

freie Phenole und aromatische Hydroxysäuren :

267 mg

gebundene Phenole und aromatische Hydroxysäuren :

231 mg

c. Freie und gebundene Phenole und aromatische Hydroxysäuren im 24 Stunden - Urin 5 gesunder Personen bei einer rein vegetarischen Diät (2 kg Äpfel / Tag). Zum Vergleich wurde der Mittelwert der Normalwerte aus Tabelle 11 herangezogen. Die Ergebnisse sind graphisch in Abbildung 17 dargestellt.

Mittelwert bei einer rein vegetarischen Diät

freie Phenole und aromatische Hydroxysäuren :

593 mg

gebundene Phenole und aromatische Hydroxysäuren :

492 mg

d. In Abbildung 18 ist das Tagesprofil der Urinausscheidung der freien und gebundenen Phenole und aromatischen Hydroxysäuren graphisch dargestellt.

Tabelle 11 : Urin - Phenole in mg (Gesamt - Ausscheidung im 24 Stunden - Urin)

Lfd.Nr.	Name	Datum	Alter	Größe	Gewicht	24 St.-Vol.	fr.Phenole	geb.Phenole
1	A.J.	17.7.69	33	162	70	1050	168	160
2	B.K.	15.7.69	28	160	71	1030	157	140
3	D.H.	16.7.69	31	178	96	1350	293	227
4	D.S.	16.7.69	28	165	55	960	160	175
5	E.G.	17.7.69	35	180	100	1200	287	239
6	E.L.	15.7.69	28	178	75	1100	211	193
7	F.P.	18.7.69	31	180	80	1120	237	194
8	J.B.	14.7.69	64	172	60	900	215	200
9	J.H.	14.7.69	28	175	60	970	233	207
10	K.B.	16.7.69	52	165	75	1070	243	241
11	L.J.	18.7.69	28	185	80	1150	189	241
12	M.B.	15.7.69	69	170	75	920	177	201

Tabelle 11

Lfd.Nr.	Name	Datum	Alter	Größe	Gewicht	24 St.-Vol.	fr.Phenole	geb.Phenole
13	M.H.	18.7.69	66	168	55	870	157	163
14	N.J.	18.7.69	42	165	64	1000	213	244
15	O.M.	15.7.69	28	175	85	1370	269	238
16	P.W.	14.7.69	20	170	72	1040	229	213
17	R.A.	18.7.69	28	171	80	1100	231	247
18	R.U.	18.7.69	40	168	60	1100	277	219
19	S.F.	14.7.69	37	166	70	1060	203	187
20	T.A.	17.7.69	26	182	86	1150	292	230

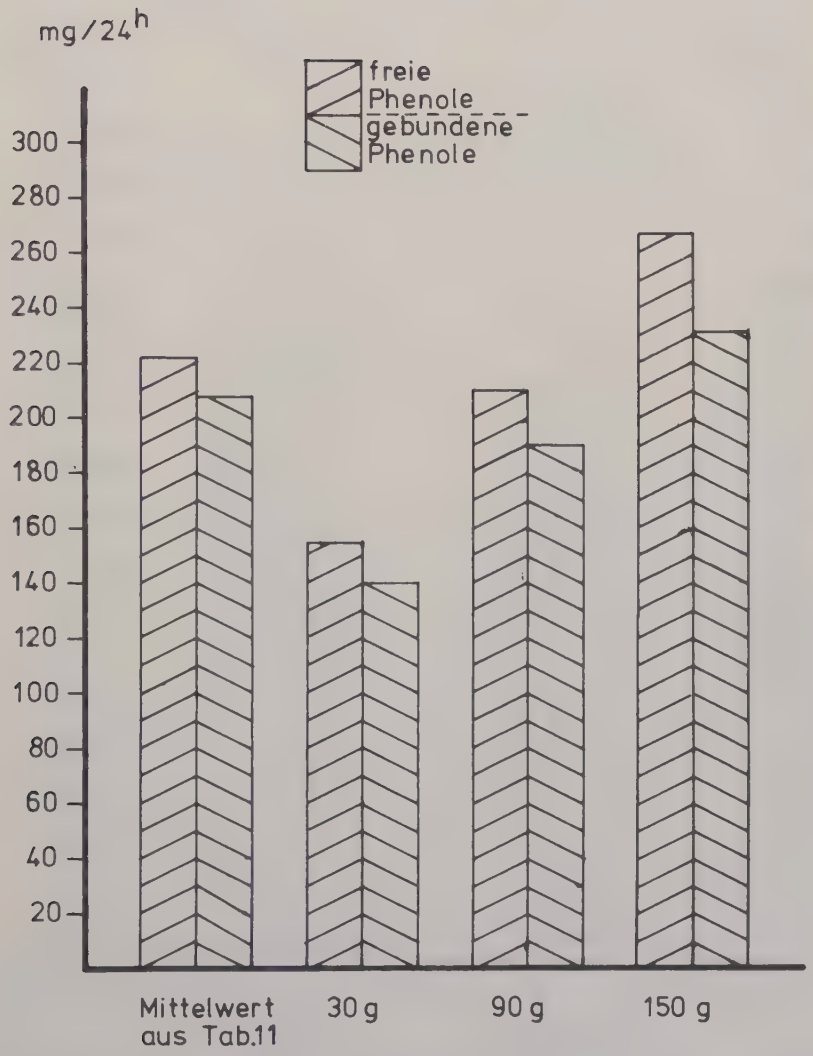
Tabelle 12 : Serum - Phenole gesunder Erwachsener in mg %

Lfd.Nr.	Name	Datum	Alter	Größe	Gewicht	fr. Phenole	geb. Phenole
1	B.J.	3.2.67	27	170	75	0,21	0,29
2	D.H.	16.7.69	31	178	96	0,12	0,21
3	D.S.	16.7.69	28	165	55	0,15	0,18
4	D.W.	16.7.69	31	180	80	0,27	0,33
5	E.J.	7.1.67	26	182	85	0,22	0,29
6	E.N.	7.1.67	26	170	60	0,17	0,31
7	F.G.	4.2.67	38	170	80	0,21	0,27
8	J.B.	14.7.69	64	172	60	0,18	0,23
9	J.W.	20.2.67	26	180	65	0,23	0,27
10	K.B.	17.7.69	52	165	75	0,24	0,25
11	L.A.	2.3.67	60	175	80	0,17	0,19
12	L.J.	18.7.69	28	185	80	0,23	0,25

Tabelle 12

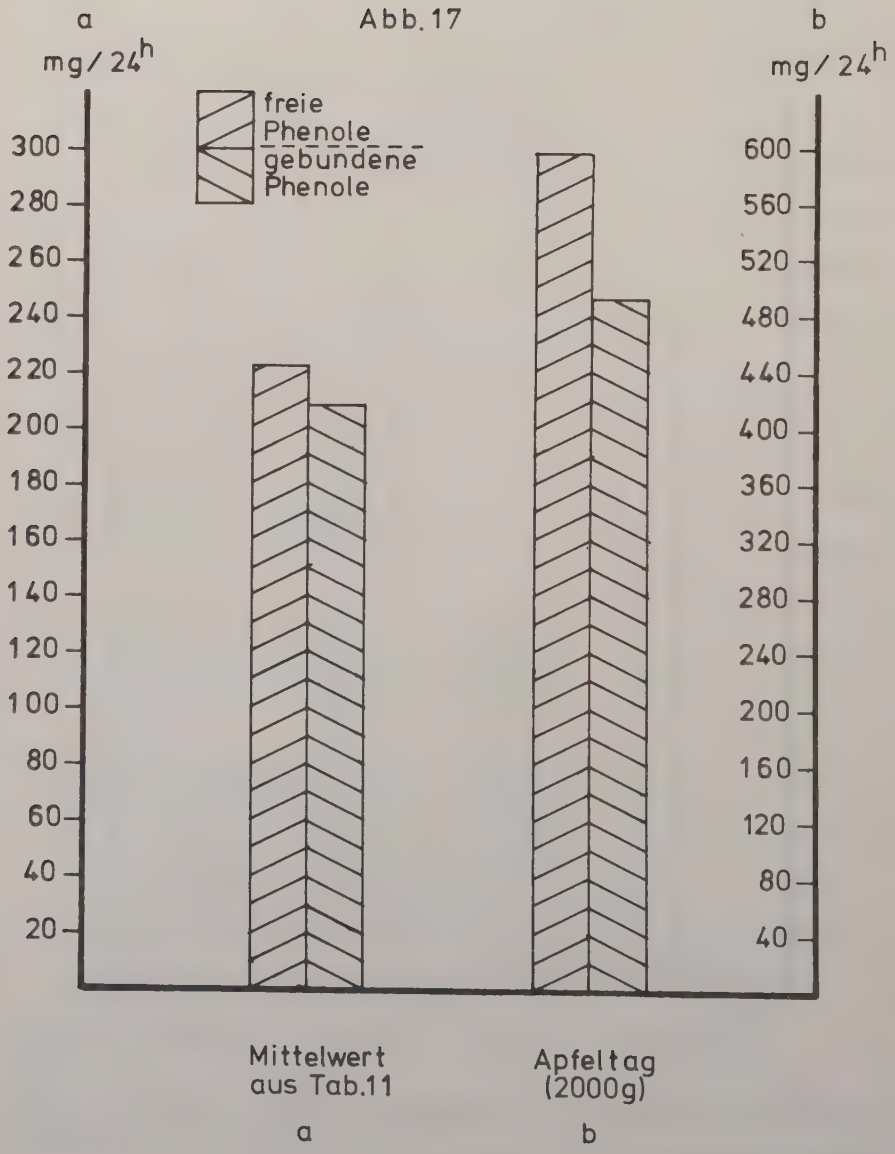
Lfd.Nr.	Name	Datum	Alter	Größe	Gewicht	fr. Phenole	geb. Phenole
13	L.W.	6.3.67	30	168	61	0,26	0,33
14	R.A.	18.7.69	28	171	80	0,12	0,17
15	R.M.	21.2.67	28	179	76	0,11	0,13
16	R.N.	21.2.67	22	159	52	0,19	0,25
17	R.W.	14.7.69	31	162	65	0,16	0,17
18	Sch.W.	18.7.69	57	182	95	0,27	0,31
19	W.M.	15.7.69	23	176	80	0,19	0,20
20	W.N.	8.5.67	27	175	79	0,10	0,12

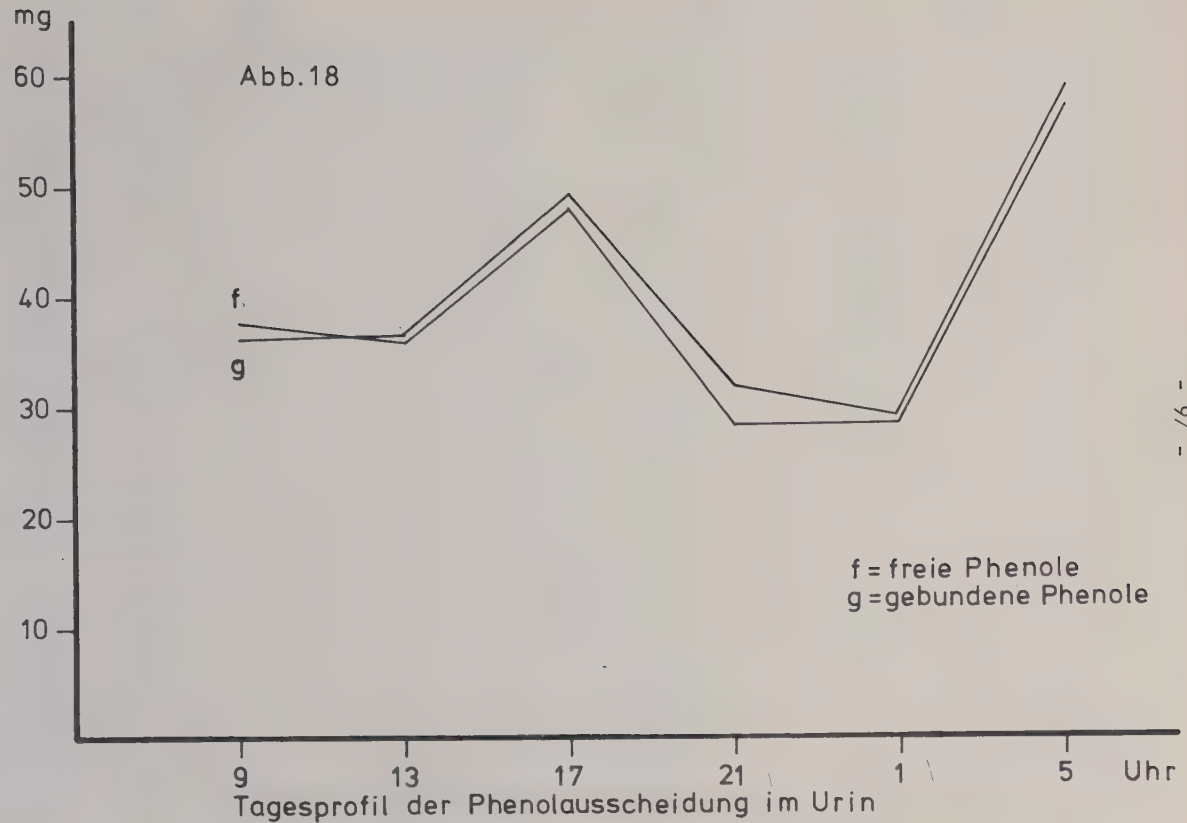
Abb. 16



Ausscheidung freier und gebundener Phenole und aromatischer Hydroxysäuren im 24 - Stunden Urin bei Diäten mit verschiedenen Eiweißmengen (30, 90 und 150 g)

Abb. 17


a
mg/24h
b
mg/24h
freie Phenole
gebundene Phenole
300
280
260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
600
560
520
480
440
400
360
320
280
240
200
160
120
80
40
Mittelwert aus Tab.11
a
Apfeltag (2000g)
b



Tagesprofil der Phenolausscheidung im Urin

2. Ileuskranke

Fall Nr. 1 : W. Maria, geb. 18.9.1936, Krbl. Nr. 784/1970

Stationäre Behandlung : 22.3.1970 - 23.4.1970

Diagnose : reflektorischer Dünndarmsubileus (paraly=
tisch) bei retroperitonealem Hämatom durch
Fraktur des I. L W K.

Die Patientin war am 22.3.1970 zu Hause eine Treppe herun=tergefallen. Sie habe sofort starke Rückenschmerzen be=merkt und habe nicht mehr gehen können. Außerdem sind aus der Anamnese zwei Bauchoperationen (1948 Appendektomie; 1958 untere Medianlaparotomie wegen Extrauteringravidi=tät) zu erwähnen.

Bei der Untersuchung wurde starker Druck-, Klopf- und Stau=chungsschmerz im Bereich der oberen L W S angegeben. Die Bewegungen der W S waren schmerzbedingt eingeschränkt. Röntgenaufnahmen der L W S in 2 Ebenen zeigten einen vor=deren Kantenbruch des I. L W K ohne Kompression des Wir=bels.

Die Körpertemperatur war normal. B S G, Differentialblut=bild und Urinstatus waren unauffällig.

Die Behandlung erfolgte mit Bettruhe in Rückenlage auf harter Unterlage.

Seit der Krankenhausaufnahme war kein Stuhl mehr entleert worden; seit dieser Zeit bestand auch eine Windverhaltung. Nach 2 Tagen wurde der Leib zunehmend meteoristisch aufge=trieben. Es bestand überall tympanitischer Klopfschall. Die Peristaltikgeräusche waren spärlich, aber normal zu hören. Leber und Milz waren tastbar nicht vergrößert. Pa=thologische Resistenzen bestanden nicht. Hernien waren nicht nachweisbar. Die alten Narben nach Appendektomie und unterer Medianlaparotomie waren fest und reizlos.

Nach Behandlung mit Ubretid, Prostigmin, feuchten Wärme=gaben auf das Abdomen und Einläufen zur Anregung der Pe=ristaltik kam die Darmtätigkeit schnell wieder normal in Gang.

Es hat sich wohl um einen reflektorisch - paralytischen Subileus des Dünndarms durch ein retroperitoneales Häma=tom gehandelt. Außerdem könnten noch vielleicht vorhan=dene Verwachsungen von zwei Bauchoperationen an dem Zu=standekommen des Subileus beteiligt gewesen sein.

Die freien und gebundenen Phenolkörper wurden am 25.3.1970 und 31.3.1970 im Serum bestimmt. Am 25.3. fanden sich 0,32 mg % freie und 0,33 mg % gebundene Phenole, am 31.3. 0,18 mg % freie und 0,21 mg % gebundene Phenole.

Während der gesamten Krankheitsdauer hatten bei der Patientin keine Bewußtseinsstörungen bestanden.

Fall Nr. 2 : B. Maria, geb. 5.6.1895, Krbl.Nr. 214/1970

Stationäre Behandlung : 19.1.1970 - 14.3.1970

Diagnose : beginnender reflektorisch - paralytischer Dünndarmileus durch ein retroperitoneales Hämatom bei Frakturen des VIII. und X. B W K.

Die Patientin hatte sich am 15.1.1970 bei einem häuslichen Unfall im Rücken verletzt; sie war beim Betreten des Wohnhauses ausgerutscht und auf den Rücken gefallen. Da unter der hausärztlichen Behandlung keine Besserung der sofort nach dem Unfall aufgetretenen Rückenschmerzen eingetreten sei, und sie nach dem Unfall keinen Stuhl mehr entleert habe und zunehmend Leibschmerzen aufgetreten seien, erfolgte die Einweisung in unser Krankenhaus. Winde seien seit dem Unfall auch nicht mehr abgegangen. Aus der Anamnese ist noch zu erwähnen, daß 1945 Gallensteine festgestellt worden seien; die Beschwerden seien unter konservativer Behandlung abgeklungen und seither nicht mehr aufgetreten.

Bei der Untersuchung wurde starker Druck-, Klopf- und Stauchungsschmerz im Bereich der unteren B W S angegeben. Die Beweglichkeit der gesamten W S war schmerzhaft eingeschränkt. Röntgenaufnahmen der B W S in 2 Ebenen zeigten Kompressionsfrakturen des VIII. und X. B W K.

Der Leib war deutlich meteoristisch aufgetrieben. Überall bestand tympanitischer Klopfschall. Die Peristaltikgeräusche waren stark vermindert zu hören. Der Leib war diffus druckschmerzhaft. Es bestand keine muskuläre Abwehrspannung. Pathologische Resistenzen waren nicht nachweisbar, Leber und Milz nicht tastbar vergrößert. Außer einer kleinen, leicht reponiblen Nabelhernie fanden sich keine Bauchwandbrüche. Eine Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens im Stehen zeigte stark überblähte Dünndarmschlingen

und zwei kleine Spiegelbildungen im Bereich des Dünn=darms.

Die Körpertemperatur war normal. Die B S G war mit 60 / 80 mm nW stark beschleunigt. Differentialblutbild, Serumbi=lirubin, Transaminasen und Urinstatus waren normal.

Unter Behandlung mit Ubretid und Prostigmin sowie feuch=ten Wärmegaben auf das Abdomen und Einläufen zur Anre=gung der Peristaltik kam die Darmfunktion schnell wieder in Gang.

Nach knöcherner Heilung der Frakturen unter Behandlung mit strenger Bettruhe in Rückenlage auf harter Unterlage erfolgte die Entlassung am 14.3.1970.

Die freien und gebundenen Phenolkörper wurden am 20.1.1970 und am 30.1.1970 im Serum bestimmt. Am 20.1.1970 fanden sich 0,36 mg % freie und 0,41 mg % gebundene Phenole, am 30.1.1970 0,15 mg % freie und 0,17 mg % gebundene Phenole.

Störungen der Bewußtseinslage hatten während des statio=nären Aufenthaltes nicht bestanden.

Fall Nr. 3 : E. Else, geb. 20.4.1922, Krbl. Nr. 1058/1967

Stationäre Behandlung : 18.5.1967 - 26.8.1967

Diagnose : funktionell - paralytischer Ileus des Dünn=darms bei perforiertem Ulcus duodeni, Pan=kreatitis und beginnender Peritonitis.

1951 waren bei der Patientin von einem Bauchschnitt aus beidseits Ovarialzysten entfernt worden. Zur Jetztanam=nese wird angegeben, daß seit über 20 Jahren Oberbauchbe=schwerden bestünden. Nach Diätfehlern (Genuß schwerer, blähender, scharf gewürzter und gebratener Speisen sowie Bohnenkaffee) und nach Aufregungen bemerke sie Druckge=fühl und Schmerzen im rechten Oberbauch; die Schmerzen strahlten gürtelförmig in die rechte Rückenseite und zwi=schen die Schulterblätter aus. Vor etwa 15 Jahren habe sie einmal heftige kolikartige Schmerzen im rechten Oberbauch gehabt. Eine Gelbfärbung von Haut oder Skleren habe sie nie bemerkt. Der Urin sei in letzter Zeit etwas dunkler als sonst gefärbt. In den letzten Wochen seien wieder=holt kurzfristige Windverhaltungen, Verstopfung und bit=

teres Aufstoßen aufgetreten. Der Stuhl sei normal gefärbt gewesen. Am 17.5.1967 seien gegen 20.oo Uhr plötzlich heftigste Schmerzen in Oberbauchmitte aufgetreten; die Schmerzen seien in den ganzen Leib und in den Rücken eingestrahlt. Außerdem sei es zu Erbrechen und Schweißausbrüchen gekommen.

Bei der Untersuchung des Abdomens wurde intensiver Druckschmerz im mittleren und rechten Oberbauch angegeben; hier war auch eine deutliche muskuläre Abwehrspannung nachweisbar. Der Leib war meteoristisch aufgetrieben. Überall bestand tympanitischer Klopfschall. Die Peristaltikgeräusche waren noch normal, aber etwas spärlich zu hören. Über dem gesamten übrigen Abdomen bestanden mäßiger Druckschmerz und geringe muskuläre Abwehrspannung. Größe von Leber und Milz waren wegen des Bauchbefundes nicht tastbar zu beurteilen. Hernien waren nicht nachweisbar. Eine Narbe nach unterer Medianlaparotomie war fest und reizlos.

Die Körpertemperatur war normal, die B S G mit 12 / 24 mm n W leicht beschleunigt. Differentialblutbild, Urinstatus, Transaminasen, Serumbilirubin und Serumdiastasen waren normal. Die Urindiastasen lagen mit 256 E etwas über dem Normbereich. Der Blutzucker betrug 120 mg %.

Da unter konservativer Therapie (Infusionen, Kälteanwendungen auf die Gegend des Oberbauches, Didro - Bipenicillin und Trasylol) keine Besserung des Befundes eintrat und sich zunehmend ein paralytischer Ileus entwickelte, wurde am 19.5.1967 von einem Pararektalschnitt im rechten Mittelbauch laparotomiert. Eine Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens, die kurz vor der Operation im Stehen angefertigt worden war, zeigte große Luftsicheln unter beiden Zwerchfellen, freie Flüssigkeitsspiegel im unteren Abdomen und das typische Bild eines Dünndarmileus.

Bei Eröffnung der Bauchhöhle entleerte sich reichlich Luft. Anschließend wurde eine große Menge trüber, galliger Flüssigkeit abgesaugt. Der Dünndarm war stärker gerötet und deutlich gebläht. Am Netz fanden sich zahlreiche Fettgewebsnekrosen. Die Gallenblase war vergrößert und gestaut; sie enthielt keine Konkremente. Durch ausgedehnte Verklebungen waren die Gallengänge und der Magenausgang nicht darstellbar. Nach ausreichender Drainage wurde die Bauchhöhle schichtweise verschlossen. Die Nachbehandlung erfolgte mit Infusionen, Transfusionen, Prostigmin, Bepanthen, Trasylol, Kombetin, Atropin, kontinuierlichem Absaugen des Magen - und Duodenalsaftes, Didro - Bipenicillin, Terravenös und Novalgin. Die Darmtätigkeit kam am fünften postoperativen Tag normal in Gang. Die Urindiastase - Werte waren nach 10 Tagen wieder normal. Die Drainagen, aus denen anfänglich starke Sekretion bestanden hatte, konnten am 8. und 10. postoperativen Tag entfernt werden. Die Wunde heilte ungestört.

Bei der peroralen Cholecystographie am 22.6.1967 bestand ein regelrechter Befund (normal große, nach Reizmahlzeit gut kontrahierte Gallenblase ohne Konkrementschatten; der Choledochus zeigte ein normales Kaliber; Konkrementschatten waren hier ebenfalls nicht zu erkennen). Bei der M D P (27./28.6.1967 und 18./19.7.1967) fand sich ein Ulkus an der Hinterwand des Bulbus. Der Duodenalbogen war nicht ausgeweitet. Bei einer späteren Kontrolle nach einer Ulkuskur war das Geschwür nicht mehr nachweisbar.

Bei der fraktionierten Magenausheberung fand sich eine Hyperazidität (Klettertyp der Kurve).

Bei der Entlassung am 26.8.1967 war die Patientin beschwerdefrei.

Die freien und gebundenen Phenolkörper wurden am 19.5.1967 und am 25.8.1967 im Serum bestimmt. Es fanden sich am 19.5. 1967 0,38 mg % freie und 0,39 mg % gebundene Phenole und am 25.8.1967 0,16 mg % freie und 0,18 mg % gebundene Phenole.

Bei der Patientin waren während des gesamten stationären Aufenthaltes keine Störungen der Bewußtseinslage aufgetreten.

Fall Nr. 4 : O. Else, geb. 7.3.1897, Krbl. Nr. 1720/1969

Stationäre Behandlung : 3.7.1969 - 12.7.1969

Diagnose : Okklusion durch erhebliche Verwachsungen des gesamten unteren Dünndarms; außerdem funktionell - paralytischer Ileus durch Douglasabszeß bei perforierter Appendicitis.

1928 waren bei der Patientin angeblich wegen dauernder Entzündungen beide Eierstöcke entfernt worden. 1953 sei wegen Ausfluß eine Uterusamputation durchgeführt worden. Am 1.7.1969 sei ein Druckgefühl im ganzen Leib aufgetreten. In der Nacht zum 2.7.1969 habe sie außerdem Übelkeit und Schwindelgefühle bemerkt; gleichzeitig seien zunehmende Schmerzen im Oberbauch mit Ausstrahlung in den Rücken

und den Unterbauch bis in beide Leisten aufgetreten. Seit dem Morgen des Aufnahmetages sei der Leib zunehmend gebläht gewesen; seither habe sie keinen Stuhl mehr entleert; Winde seien ebenfalls nicht mehr abgegangen. Bei der Miktio habe sie stärkere Schmerzen in beiden Leisten verspürt. Die Schmerzen hätten unter der hausärztlichen Behandlung (Wärmeanwendungen auf das Abdomen) zugenommen.

Bei der Untersuchung war der Leib stark meteoristisch aufgetrieben; überall bestand tympanitischer Klopfschall. Es wurde diffuser Sruckschmerz mit P.m. im rechten Unterbauch angegeben. Hier war auch eine erhebliche, muskuläre Abwehrspannung nachweisbar. Peristaltikgeräusche waren nicht zu hören. Es bestanden keine Hernien. Leber und Milz waren wegen des Bauchbefundes tastbar nicht zu beurteilen. Narben nach Pfannenstielschnitt und nach unterer Medianlaparotomie waren fest und reizlos.

Die Körpertemperatur betrug 38,6° C. Die B S G war mit 65 / 97 mm n W stark beschleunigt. Im Differentialblutbild bestand eine deutliche Leukozytose (12 200). Transaminasen, Serumbilirubin und Urinstatus waren normal.

Die Behandlung erfolgte zunächst mit Infusionen, Prostigmin, Bepanthen, Strophantin, Kälteanwendungen auf die Gegend des rechten Unterbauches, Leukomycin und Didro - Bipenicillin. Die Körpertemperatur normalisierte sich; die Leukozytose ging zurück; der Bauchbefund besserte sich etwas. Da aber die Darmtätigkeit nicht in Gang kam, und sich zunehmend ein Ileus entwickelte, wurde am 5.7.1969 von einem unteren Mittelschnitt laparotomiert. Eine kurz vor der Operation angefertigte Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens im Stehen hatte das typische Bild eines Dünndarmileus gezeigt.

In der Bauchhöhle fand sich trübes Exsudat. Der Dünndarm war stark gebläht und überdehnt. Im kleinen Becken bestanden erhebliche Verwachsungen zwischen dem gesamten unteren Dünndarm, der vorderen Bauchwand und dem großen Netz. Außerdem fanden sich frische Verklebungen und Fibrinbeläge als Zeichen einer bestehenden Peritonitis. Der Dünndarm war durch die Verwachsungen mehrfach abgeknickt. Nach Absaugen des Dünndarminhalts konnten die Verwachsungen gelöst werden. Im Bereich des Douglasschen Raumes wurde jetzt ein dickwandiger Abszeß sichtbar, der eröffnet und abgesaugt wurde. Im Abszeß lag die Appendix, deren Spitze gangränös und perforiert war. Nach typischer Appendektomie und ausreichender Drainage des Bauchraumes wurde die Wunde schichtweise verschlossen.

Unter ähnlicher Behandlung wie bereits vor der Operation erholte sich die Patientin schnell. Am dritten postoperativen Tag kam die Darmtätigkeit normal in Gang. Die Körpertemperaturen blieben im Normbereich. Der Leib wurde weich und war kaum noch druckempfindlich. Am siebten postoperativen Tag verstarb die Patientin plötzlich unter

allen Zeichen einer massiven Lungenembolie.

Die freien und gebundenen Phenolkörper wurden am 5.7.1969 im Serum bestimmt. Es fanden sich 0,39 mg % freie Phenole und 0,43 mg % gebundene Phenole.

Bewußtseinstrübungen waren bei der Patientin bis zu ihrem plötzlichen Tod an Lungenembolie nicht aufgetreten.

Fall Nr. 5 : K. Nikolaus, geb. 15.9.1903; Krbl. Nr. 1847/1969

Stationäre Behandlung : 17.7.1969 - 28.7.1969

Diagnose : mechanischer Dünndarmileus (Okklusion) durch intraabdominelle Verwachsungen nach Magenoperation; kompensierte Lebercirrhose.

Bei dem Patienten war 1949 eine 2/3 - Resektion des Magens wegen eines blutenden Ulcus durchgeführt worden. 1963 sei eine Lebererkrankung (angeblich Cirrhose) festgestellt worden. Seit zwei Tagen bestanden krampfartige Schmerzen im Unterleib. Außerdem seien Übelkeit und Erbrechen aufgetreten. Vor zwei Tagen habe er zuletzt Stuhl entleert; seit dieser Zeit seien auch keine Winde mehr abgegangen. Der Leib habe ständig an Umfang zugenommen, sei aufgetrieben und gebläht gewesen.

Bei der Untersuchung war der Leib stark meteoristisch aufgetrieben und diffus druckempfindlich sowie gespannt; er überragte das Thoraxniveau deutlich. Überall bestand tympanitischer Klopfschall. Pathologische Resistenzen waren nicht festzustellen. Die Leber war stark vergrößert (4 Q F unter dem rechten Rippenbogen) tastbar. Die Milz war nicht vergrößert zu tasten. Hernien bestanden nicht. Im rechten Oberbauch fand sich eine reizlose, feste Narbe nach Pararektalschnitt.

Die Körpertemperatur war normal, die B S G mit 20 / 35 mm n W beschleunigt. Differentialblutbild und Urinstatus waren unauffällig. Später durchgeführte Untersuchungen des Stuhls auf okkultes Blut verliefen negativ. Eine Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens im Stehen ließ überblähte Dünndarmschlingen mit beginnender Spiegelbildung erkennen.

Unter Behandlung mit Infusionen, Nahrungskarenz, feuchten Wärmegaben auf die Gegend des Oberbauches, Prostigmin und

Einläufen zum Anregen der Peristaltik kam die Darmfunktion am zweiten Tag nach der Aufnahme wieder normal in Gang. Bei der jetzt durchgeführten M D P fand sich ein Resektionsmagen nach Billroth II mit normal funktionierender G E. Am Darm liessen sich Stenosen nicht nachweisen.

Es hat sich wohl um einen Ileus durch intraabdominelle Verwachsungen gehandelt. Die bestehende Lebererkrankung (Labordaten bei der Krankenhausaufnahme : Serumbilirubin : 3,2 mg %, S G O T 75 E, S G P T 65 E, Takata 30 mg %) könnte bei dem Zustandekommen des Ileus mitbeteiligt gewesen sein.

Der Patient wurde am 28.7.1969 mit normaler Darmfunktion weitgehend beschwerdefrei nach Hause entlassen. Die Labordaten hatten sich bis auf einen unveränderten Takatawert normalisiert.

Die freien und gebundenen Phenolkörper wurden am 18.7.1969 und am 27.7.1969 im Serum bestimmt. Es fanden sich am 18.7. 1969 0,41 mg % freie und 0,45 mg % gebundene Phenole, am 27.7.1969 0,22 mg % freie und 0,23 mg % gebundene Phenole.

Die Bewußtseinslage war während des gesamten stationären Aufenthaltes normal.

Fall Nr. 6 : K. Marlene, geb. 10.8.1934, Krbl. Nr. 234/1968

Stationäre Behandlung : 12.1.1968 - 30.1.1968 und
9.2.1968 - 8.3.1968

Diagnose : funktionell - paralytischer Ileus des Dünndarms bei Okklusion des unteren Ileums durch zirkuläre Einschnürung (Einbettung der Darmschlinge in einen entzündlichen Ovarialtumor).

Die Patientin war 1965 wegen einer Tubargravidität laparotomiert worden. Die letzte normale Periodenblutung bestand vom 1.1. - 6.1.1968. Seit 11.1.1968 waren Schmierblutungen aufgetreten. 1963 sei sie wegen einer Lungentuberkulose behandelt worden; die Erkrankung sei ausgeheilt.

Am 6.1.1968 seien krampfartige Schmerzen im Oberbauch aufgetreten; die Schmerzen seien nach beiden Seiten gürtelförmig

ins Kreuz ausgestrahlt. Seit Beginn der Beschwerden habe sie ständig erbrochen; in den letzten Tagen sei das Erbrochene trüb, von grün - brauner Farbe gewesen und habe einen starken Bodensatz gehabt. Seit 6.1.1968 habe sie keinen Stuhl mehr entleert. Winde seien auch nicht mehr abgegangen. Die Urinmenge sei ständig zurückgegangen. Am Tag vor der Krankenhausaufnahme sei Fieber aufgetreten.

Bei der Untersuchung war der Leib stark meteoristisch aufgetrieben. Überall bestand tympanitischer Klopfschall. Die Peristaltikgeräusche waren spärlich und z.T. preßstrahlartig. Der Leib war diffus druckempfindlich mit P.m. im mittleren Oberbauch und in der Nabelgegend. Eine wesentliche muskuläre Abwehrspannung war nicht nachweisbar. Leber und Milz waren tastbar nicht vergrößert. Hernien fanden sich nicht. Eine Narbe nach unterer Madianlaparotomie war fest und reizlos.

Die Körpertemperatur war normal, die B S G mit 52 / 90 mm n W stark beschleunigt. Differentialblutbild, Urinstatus, Serumbilirubin, Transaminasen, Diastasen und Rest - N waren normal.

Die Behandlung erfolgte zunächst mit Infusionen, Prostigmin, Bepanthen und Novalgin. Da sich der Zustand der Patientin nicht besserte und sich ein kompletter Ileus entwickelte, wurde am 16.1.1968 von einem unteren Mittelschnitt (in der alten Narbe) laparotomiert. Die kurz vor der Operation angefertigte Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens im Stehen zeigte das typische Bild eines Dünndarmileus.

Der Dünndarm enthielt reichliche Mengen Gas und Flüssigkeit; er war erheblich erweitert. Die Darmwand war ödematös. Nach dem Becken zu hing die unterste Dünndarmschlinge fest. Nach Absaugen des Dünndarminhalts fand sich jetzt im kleinen Becken eine zystische Geschwulst, in die die unterste Dünndarmschlinge eingebacken und dadurch verschlossen war. Der mit der Umgebung stärker verwachsene Tumor ließ sich isolieren und mit dem Dünndarm vorziehen. Der Tumor mit dem eingebackenen Dünndarmteil wurde reseziert. Der Dünndarm wurde Seit - zu - Seit anastomosiert. Nach Drainage der Bauchhöhle schichtweiser Wundschluß. Die feingewebliche Untersuchung des resezierten Tumors ergab eine unspezifische fibrinös - eitrige Entzündung, in die auch der Darm einbezogen war.

Der Verlauf war zunächst durch einen am Abend des Operationstages aufgetretenen schweren Schockzustand kompliziert. Nach Behandlung mit Kombetin, Akrinor, Ultracorten - H, Infusionen und Transfusionen normalisierte sich die Kreislaufsituation bis zum nächsten Morgen. Am dritten postoperativen Tag kam die Darmtätigkeit normal in Gang. Die Weiterbehandlung war mit Infusionen, kontinuierlichem Absaugen des Mageninhaltes, Terravenös, Didro - Bipenicillin, Bepanthen, Prostigmin und Einläufen zur Anregung der Darmtätig-

keit erfolgt. Am fünften postoperativen Tag kam es unter Fieberanstieg zu einer Nahtinsuffizienz im Bereich der Dünndarmanastomose oder der blind verschlossenen Dünndarmteile. Im Bereich der Operationswunde entwickelte sich eine Dünndarmfistel. Die Patientin wurde deshalb am 30.1.1968 zur Weiterbehandlung in die Chirurgische Universitätsklinik Homburg / Saar verlegt. Die Rückverlegung erfolgte am 9.2. 1968. Die Fistel hatte sich inzwischen unter Behandlung mit Drainage mit Anschluß an eine Motorsaugpumpe weitgehend geschlossen. Es wurde keine sichere Sekretion von Ileuminhalt mehr beobachtet. Bei der Entlassung am 8.3.1968 war die Patientin beschwerdefrei. Die Operationswunde war bis auf eine kleine, noch gering sezernierende Stelle geschlossen. Bei einer M D P kurz vor der Entlassung fand sich keine sicher nachweisbare Dünndarmfistel mehr. Beim Verbandswechsel am nächsten Morgen fand sich aber noch eine Spur des Kontrastmittels im Wundsekret des Verbandes.

Die freien und gebundenen Phenolkörper wurden am 16.1.1968 und am 8.3.1968 im Serum bestimmt. Am 16.1.1968 fanden sich 0,43 mg % freie und 0,49 mg % gebundene Phenole und am 8.3. 1968 0,12 mg % freie und 0,15 mg % gebundene Phenole.

Außer am Operationstag (durch Schockzustand bedingt) waren bei der Patientin während des stationären Aufenthaltes keine Bewußtseinsstörungen aufgetreten.

Fall Nr. 7 : Sch. Anna, geb. 29.8.1891, Krbl. Nr. 659 / 1967

Stationäre Behandlung : 21.3.1967 - 30.3.1967

Diagnose : Gallenblasenempyem, gangränöse Cholecystitis (Perforation ?), Peritonitis; funktionell - paralytischer Dünndarmileus durch Peritonitis.

1921 sei eine Unterleibsoperation durchgeführt worden; sie wisse aber nicht mehr, was operiert worden sei. Zur Jetztanamnese gab die Patientin an, daß am Tag der stationären Aufnahme ständig an Stärke zunehmende, nicht kolikartige Schmerzen im Oberbauch aufgetreten seien. Die Schmerzen seien schließlich unerträglich geworden und in den ganzen Leib eingestrahlt. Außerdem habe sie Übelkeit und Brechreiz bemerkt. Gegen Abend habe sie ohne Schüttelfrost hohes Fieber

bekommen. Seit dem Mittag des Aufnahmetages seien die Winde nicht mehr abgegangen. Der Leib sei zunehmend gebläht und aufgetrieben gewesen. Eine Gelbfärbung der Haut oder Skleren, eine auffallend dunkle Urinfarbe oder sehr hell gefärbte Stühle habe sie in den letzten Wochen nicht beobachtet. Der Stuhlgang sei regelmäßig gewesen. Ähnliche Beschwerden wie jetzt habe sie noch nie gehabt.

Bei der Untersuchung war die Patientin verwirrt und motorisch sehr unruhig; dieser Zustand war wohl auf das bestehende sehr hohe Fieber (40,2° C) zurückzuführen. Haut und Skleren waren ikterisch verfärbt. Der Leib war deutlich gebläht und meteoristisch aufgetrieben. Die Peristaltikgeräusche waren nur noch spärlich, aber noch normal zu hören. Im rechten Oberbauch wurde im Bereich einer tastbaren Resistenz heftiger Druck - und Klopfschmerz angegeben; hier bestand auch eine deutliche muskuläre Abwehrspannung. Der übrige Leib war nur gering druckschmerzhaft und gespannt. Eine bestehende Narbe nach Pfannenstielschnitt war fest und reizlos. Hernien ließen sich nicht nachweisen. Größe von Leber und Milz waren wegen des Bauchbefundes nicht tastbar zu beurteilen.

Die B S G war mit 10 / 21 mm n W nicht wesentlich beschleunigt. Im Differentialblutbild bestand eine deutliche Leukozytose (18 ooo). Der Urinstatus war normal. Das Serumbilirubin betrug 5,4 mg %, die S G O T 30 E, die S G P T 90 E. Der Quickwert lag bei 38 %.

Unter der sofort eingeleiteten Behandlung (Didro - Bipenicillin, Kälteanwendungen auf die Gegend des rechten Oberbauches, Pyramidon, Nahrungskarenz, Infusionen) besserte sich der Zustand der Patientin zunächst schnell. Auf Einlauf wurde reichlich Stuhl entleert. Die Körpertemperatur und die Bewußtseinslage waren nach zwei Tagen wieder normal. Der Befund im rechten Oberbauch blieb allerdings unverändert bestehen. Nach vier Tagen entwickelte sich ein funktionell - paralytischer Ileus des Dünndarms, der trotz entsprechender intensiver Therapie (Infusionen mit Prostigmin, Mestinon und Bepanthen, Ubretid - Injektionen; Einläufe zur Anregung der Darmperistaltik) nicht zu beeinflussen war. Operative Behandlung war wegen einer gleichzeitig aufgetretenen schweren Herz - und Kreislaufinsuffizienz nicht mehr möglich. Eine Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens im Stehen konnte wegen des schlechten Allgemeinzustandes nicht angefertigt werden. Die Patientin verstarb am 30.3.1967 bei voll ausgeprägtem paralytischem Ileus. Präfinal war der Rest - N auf 50 mg % angestiegen. Im Urin fanden sich jetzt Eiweiß, Leukozyten und Erythrozyten. Außerdem war Indikan in Serum und Urin stark vermehrt nachweisbar.

Die freien und gebundenen Phenolkörper wurden am 29.3.1967

im Serum bestimmt. Es fanden sich 0,52 mg % freie und 0,57 mg % gebundene Phenole.

Während der letzten zwei Tage des stationären Aufenthaltes war das Sensorium der Patientin stark getrübt (Präkoma).

Fall Nr. 8 : S. Peter, geb. 29.5.1951, Krbl. Nr. 1102 / 1969

Stationäre Behandlung : 19.4.1969 - 10.5.1969

Diagnose : mechanischer und paralytischer Dünndarmileus bei Peritonitis und Kotfistel nach Operation einer perforierten Appendicitis.

Der Patient war am Morgen des 19.4.1969 mit starken stechenden Schmerzen im gesamten Unterbauch erkrankt. Nach dem Frühstück hatte er erbrochen. Der zugezogene Hausarzt wies ihn sofort in unser Krankenhaus ein.

Bei der Untersuchung des Abdomens wurde starker Druckschmerz am Mac Burneyschen Punkt angegeben. Außerdem fanden sich deutlicher Loslaßschmerz, kontralateraler Loslaß - sowie Psoasreizschmerz. Das Rovsingsche Zeichen war positiv. Im rechten Unterbauch bestand eine deutliche muskuläre Abwehrspannung. Pathologische Resistenzen waren nicht palpabel, Leber und Milz tastbar nicht vergrößert. Hernien fanden sich nicht.

Die Körpertemperatur war normal. Die B S G betrug 2 / 7 mm n W. Im Differentialblutbild bestand keine Leukozytose (5 ooo).

Wegen eines gleichzeitig bestehenden Ikterus (Serumbilirubin 5,0 mg %) und Verdachts auf Hepatitis (S G O T 3 oo E, S G P T 2 oo E) wurde zunächst konservativ mit Leukomycin, Kälteanwendungen auf die Gegend des rechten Unterbauches, Nahrungskarenz und Infusionen (Glukose, Hepasteril) behandelt.

Wegen Zunahme des Bauchbefundes mußte am 24.4.1969 von einem Pararektalschnitt im rechten Unterbauch laparotomiert werden. Es fand sich ein hinter dem Coecum liegender perityphlitischer Abszeß (Coli - Eiter), der abgesaugt wurde. In dem Abszeß lag die völlig gangränöse Appendix, die in der Mitte durchtrennt war. Nach typischer Appendektomie und Drainage der Abszeßhöhle wurde die Wunde schichtweise verschlossen.

Postoperativ wurde mit Totocillin, Leukomycin und Infusio-

nen sowie Prostigmin und Einläufen zur Anregung der Darm=peristaltik behandelt. Der Verlauf war zunächst glatt. Die Darmfunktion kam in Gang. Nach fünf Tagen entwickelte sich aber unter Fieberanstieg eine Kotfistel im Wundbereich und nach weiteren fünf Tagen ein schwerer sowohl mechanischer (durch Okklusion bedingter) als auch funktionell - paralytischer (durch Peritonitis bedingter) Dünndarmileus. Der Patient wurde deshalb am 10.5.1969 zur Weiterbehandlung in die Chirurgische Universitätsklinik Homburg / Saar verlegt.

Die freien und gebundenen Phenolkörper wurden am 9.5.1969 im Serum bestimmt. Es fanden sich 0,47 mg % freie und 0,65 mg % gebundene Phenole.

In den beiden letzten Tagen vor der Verlegung waren bei dem Patienten Bewußtseinsstörungen (Apathie, leichte Benommenheit) aufgetreten.

Fall Nr. 9 : K. Rudolf, geb. 15.7.1949, Krbl. Nr. 2362 / 1968

Stationäre Behandlung : 22.9.1968 - 26.9.1968

Diagnose : Pankreatitis, Peritonitis, beginnende Anurie, Blutungsneigung; reflektorisch und funktionell - paralytischer Dünndarmileus durch Pankreatitis und Peritonitis.

Da unsere Krankenpapiere nicht mehr auffindbar sind, können keine genaueren Angaben über den Krankheitsverlauf gemacht werden.

Der Patient hatte seit einigen Tagen zunehmende Oberbauchbeschwerden geklagt. Bei der Untersuchung wurde starker Druckschmerz im mittleren und linken Oberbauch angegeben. Pathologische Resistenzen waren im Abdomen nicht zu tasten. Eine muskuläre Abwehrspannung der Bauchdecken bestand nicht. Leber und Milz waren nicht tastbar vergrößert. Es fanden sich keine Bauchwandhernien. Die Darmfunktion war intakt. Eine Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens im Stehen vom 23.9.1968 hatte keine pathologischen Veränderungen gezeigt. Die Körpertemperatur war normal. Außer erheblich erhöhten Diastase - und Amylase - Werten in Serum und Urin waren die Labordaten normal.

Die Behandlung wurde sofort eingeleitet mit Infusionen, Trasylol, kontinuierlichem Absaugen von Magen - und Duodenalsaft, Atropin, Didro - Bipenicillin, Nahrungskarenz und Kälteanwendungen auf die Gegend des mittleren und linken Oberbauches. In den folgenden Tagen stiegen die Amylasewerte im Serum noch an. Im gesamten Oberbauch entwickelte sich eine muskuläre Abwehrspannung. Außerdem bildete sich ein intensiver Ikterus aus. Die durch Einlegen eines Dauerkatheters kontrollierte Urinausscheidung verringerte sich zunehmend. Der abgesaugte Magensaft und der Urin wurden sanguinolent. Weiter entwickelte sich ein schwerer paralytischer Ileus. Bei einer M D P am 24.9.1968 waren bereits einige Dünndarmspiegel zu erkennen; außerdem fand sich ein sehr weiter Duodenalbogen. Der Patient wurde am 26.9.1968 zur Weiterbehandlung in die Chirurgische Universitätsklinik Homburg / Saar verlegt.

Die freien und gebundenen Phenolkörper wurden am 26.9.1968 im Serum bestimmt. Es fanden sich 0,51 mg % freie und 0,74 mg % gebundene Phenole.

Das Sensorium des Patienten war während des letzten Tages des stationären Aufenthaltes deutlich getrübt.

Fall Nr. 10 : E. Maria, geb. 2.3.1910, Krbl. Nr. 673 / 1970

Stationäre Behandlung : 10.3.1970 - 13.3.1970

Diagnose : mechanischer Dünndarmileus bei inkarzerierter Nabelhernie.

Die Patientin gab an, daß seit Jahren eine kleine Vorwölbung im Nabelbereich bestanden habe. Vor 8 Tagen habe sich die Schwellung plötzlich stark vergrößert; es seien dann zunehmende Schmerzen im ganzen Leib aufgetreten. Der Leib sei immer stärker angeschwollen. Seit Beginn der Beschwerden habe sie keinen Stuhl mehr entleert; auch seien seit dieser Zeit keine Winde mehr abgegangen. Sie sei durch ständiges Aufstoßen gequält gewesen; vor allem in den beiden letzten Tagen habe sie massiv erbrochen, ohne Nahrung aufgenommen zu haben. Sie habe nur noch etwas Flüssigkeit zu sich nehmen können.

Bei der Krankenhausaufnahme befand sich die enorm adipöse Patientin in sehr schlechtem Allgemeinzustand. Es bestand ein ausgeprägter Kreislaufkollaps (kalte, schweißnasse

und sehr blasse Haut; hochfrequenter, kaum tastbarer Puls; der Blutdruck war nicht meßbar; das Sensorium war stark getrübt). Der Leib war stark gebläht und meteoristisch aufgetrieben. Es bestand überall tympanitischer Klopfschall. Peristaltikgeräusche waren nicht mehr zu hören. Die sehr fettreichen Bauchdecken waren stark gespannt; es wurde diffus starker Druckschmerz angegeben. Im Nabelbereich bestand eine kindskopfgroße Bruchgeschwulst, über der die Haut stark gerötet war. Die Hernie ließ sich nicht reponieren und enthielt, wie durch Palpation und Auskultation (vereinzelt Preßstrahlgeräusche) festgestellt werden konnte, Netz und Darmschlingen. Andere Bauchwandhernien bestanden nicht. Leber und Milz waren durch Palpation nicht zu beurteilen (Adipositas, Bauchbefund). Die Körpertemperatur betrug 39,2° C.

Durch Behandlung mit Infusionen, Lanicor, Akrinor, Novalgin, Didro - Bipenicillin, Kälteanwendungen auf die Bruchgeschwulst und kontinuierlichem Absaugen des Mageninhalts (blutiger Dünndarminhalt) konnte der Zustand der Patientin in kurzer Zeit soweit gebessert werden, daß laparotomiert werden konnte. Eine kurz vor der Operation angefertigte Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens im Stehen zeigte das typische Bild eines Dünndarmileus mit zahlreichen Spiegelbildungen. Der Hämatokritwert lag bei 70 %. Die Serumelektrolyte wurden mit 156 mval (Natrium), 5,52 mval (Kalium) und 5,2 mval (Calcium) bestimmt. Es bestand also eine deutliche Exsikkose.

Es wurde von einem ovalären Hautschnitt mit Excision des häutigen Nabels operiert. In der Bruchgeschwulst fanden sich große Teile des stark geschädigten großen Netzes und eine 11 cm lange, ödematös verquollene, mit der Umgebung völlig verklebte und fibrinös belegte Dünndarmschlinge. Die im Bereich der Verwachsungen abgeknickte Dünndarmschlinge ließ sich isolieren und erholte sich danach schnell, sodaß eine Resektion nicht erforderlich wurde. Nach Reposition der Darmschlinge, Resektion der geschädigten Netzteile und des Bruchsackes wurde die Wunde durch fortlaufende Peritonealnaht, Fasciendoppelung und Hautnaht schichtweise verschlossen.

Der postoperative Verlauf war unter Behandlung mit Infusionen (Tutofusin B, Laevulose), Ubretid, Prostigmin, Bepanthen, Akrinor, Lanicor, Antibiotikaschutz und Thromboseprophylaxe zunächst ungestört. Die Urinausscheidung war normal. Der Mageninhalt wurde weiter kontinuierlich abgesaugt. Am dritten postoperativen Tag kam es, nachdem die Darmtätigkeit wieder in Gang gekommen war, nach einer massiven Blutung aus dem Magen - Darm - Kanal zum Exitus im Kreislaufversagen. In den Stunden davor hatten sich große Mengen nekrotischer Darmschleimhaut, frisches und altes Blut aus der Magensonde und dem Rektum entleert.

Die freien und gebundenen Phenolkörper wurden am 11.3.1970 im Serum bestimmt. Es fanden sich 0,64 mg % freie und 0,78 mg % gebundene Phenole.

Das Sensorium der Patientin war während des gesamten stationären Aufenthaltes deutlich getrübt. Eine wesentliche Besserung war auch nach Normalisierung der Körpertemperatur und Besserung der Kreislaufsituation nicht eingetreten.

Zusammenfassende Übersicht der Phenolwerte im Serum Ileuskranker (mg %)

Lfd. Nr.	Werte auf dem Höhepunkt der Erkrankung		Werte nach Abklingen der Erkrankung		Präkoma	gestorben
	fr. Ph.	geb. Ph.	fr. Ph.	geb. Ph.		
1	0,32	0,33	0,18	0,21	Ø	Ø
2	0,36	0,41	0,15	0,17	Ø	Ø
3	0,38	0,39	0,16	0,18	Ø	Ø
4	0,39	0,43	---		Ø	+(Lungenembolie)
5	0,41	0,45	0,22	0,23	Ø	Ø
6	0,43	0,49	0,12	0,15	Ø	Ø
7	0,52	0,57	---		+	+
8	0,47	0,65	---		+	Ø
9	0,51	0,74	---		+	+
10	0,64	0,78	---		+	+

V. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

a. Ein Vergleich der in dieser Arbeit gefundenen Normal= werte der freien und gebundenen Phenole und aromatischen Hydroxysäuren mit den von SCHMIDT für Urin (67, 1942) und Serum (70, 1950) angegebenen Werten ist nur sehr schwer möglich. Es wurden zwar die gleichen Farbreagen= tien (p - Nitranilin für Urin und Folin - Ciocalteu - Reagens für Serum) verwendet. Unterschiedlich waren aber :

aa. die Eichsubstanzen.

SCHMIDT gab die freien und gebundenen Phenole und aroma= tischen Hydroxysäuren im Urin als Phenol - p - Kresol im Verhältnis 1 : 4 an, während in dieser Arbeit Phenol - p - Kresol - p - Hydroxyphenylessigsäure im Verhältnis 1 : 9 : 1000 für die freien und im Verhältnis 1 : 9 : 10 für die gebundenen Phenolkörper als Eichlösung verwen= det wurden.

Bei der Bestimmung der Serumphenole gab SCHMIDT die frei= en und gebundenen Phenolkörper als p - Kresol an, während für die freien und gebundenen aromatischen Hydroxysäuren p - Hydroxyphenylessigsäure als Eichsubstanz diente (SCHMIDT bestimmte die Phenole und aromatischen Hydroxy= säuren getrennt, während sie in dieser Arbeit zusammen bestimmt wurden).

In der vorliegenden Arbeit wurden Eichlösungen mit den=

selben Substanzen und in demselben Verhältnis wie bei der Urinbestimmung für die Serumbestimmung verwendet.

bb. die Substratmenge.

SCHMIDT ging bei seinen Bestimmungen von erheblich höheren Substratmengen aus (20 ml Urin bzw. 10 ml heparinisiertes Blut). In der vorliegenden Arbeit wurden der Ätherextrakt von 1/2 ml Urin bzw. 2 ml Serum zur Bestimmung der Phenolkörper benötigt. Es besteht also ein erheblicher Unterschied im Multiplikationsfaktor beim Berechnen der einzelnen Ergebnisse.

cc. die Reaktion von p - Nitranilin mit p - Kresol.

SCHMIDT gab selbst an, daß die Reaktion von p - Kresol mit p - Nitranilin sehr oft ungenügend ist. Diese Tatsache konnte auch in der vorliegenden Arbeit festgestellt werden (siehe Kapitel III). Es gelang, diesen Mangel durch eine Änderung der Methodik zu beseitigen. Die genannte Tatsache spielt nur für die Urinbestimmung eine Rolle, da die Reaktion von p - Kresol mit dem Folin - Ciocalteu - Reagens, das zur Serumbestimmung der Phenolkörper verwendet wurde, ungestört abläuft.

dd. das Milieu der Farbreaktion bei der Bestimmung der Urinphenole.

SCHMIDT führte in der von ihm angegebenen Methode zur Bestimmung der Urinphenole die Farbreaktion in einem Diäthyläther - Alkohol - Wasser - Gemisch durch, was, wie

Versuche in unserem Labor zeigten, für die einzelnen getesteten Phenole und aromatischen Hydroxysäuren deutlich unterschiedliche Absorptionsmaxima ergab. Auch war die molare Wirksamkeit der einzelnen Substanzen different.

Ein Vergleich der in dieser Arbeit gefundenen Werte für die freien und gebundenen Phenolkörper des Urins mit den Ergebnissen von SCHMIDT ist also durch eine einfache Umrechnung der Werte auf die unterschiedlichen Eichsubstanzen nicht möglich, da dann die übrigen, sehr wesentlichen Differenzen nicht berücksichtigt würden.

Ein Vergleich der in der vorliegenden Arbeit gefundenen Werte für die freien und gebundenen Phenolkörper des Serums mit den Werten von SCHMIDT ist möglich, da bei beiden Methoden lediglich die Eichsubstanzen und die zur Bestimmung verwendeten Substratmengen unterschiedlich sind. Nach erfolgter Umrechnung entsprechen die in dieser Arbeit gefundenen Werte denen von SCHMIDT vollkommen.

b. Wie aus Abb. 16 zu ersehen ist, besteht eine Abhängigkeit der im 24 Stunden - Urin ausgeschiedenen Menge an Phenolen und aromatischen Hydroxysäuren von der in der Nahrung zugeführten Eiweißmenge. Die Mittelwerte der Normalwerte aus Tabelle 11 entsprechen etwa den Mittelwerten, die bei einer Diät mit 90 g Eiweiß gefunden wurden. Die Mittelwerte, die bei einer Diät mit 30 g bzw. 150 g Eiweiß bestimmt wurden, differieren um 26 % (freie und gebundene Körper) nach unten bzw. 27 % (freie Körper) und 22 % (gebundene Körper)

nach oben.

Es kann vorausgesetzt werden, daß die Normalkost, die von den 20 gesunden Vergleichspersonen (Tabelle 11) gegessen wurde, in ihrem Eiweißgehalt nicht sehr stark differiert (etwa 15 g um einen Mittelwert). Diese Eiweißmengen würden Schwankungen der Phenolkörperausscheidung im 24 Stunden - Urin von etwa 6 % um den Mittelwert verursachen. Die doch sehr erheblichen Differenzen zwischen den Einzelwerten der Tabelle 11 können also nur zu einem sehr geringen Teil durch unterschiedliche Nahrungseiweißmengen bedingt sein.

Weiter kann aus diesen Ergebnissen geschlossen werden, daß die Menge der bei der Darmfäulnis und im intermediären Stoffwechsel aus den aromatischen Aminosäuren der Eiweißkörper gebildeten Phenole und aromatischen Hydroxysäuren durch streng eiweißarme Diäten (15 - 30 g Eiweiß / Tag) erheblich vermindert werden kann. Bei präurämischen oder urämischen Zuständen im Endstadium der chronischen Glomerulonephritis, bei denen die im Blut und in den Geweben retinierten Phenolkörper sicher zum Teil für die bestehende Acidose und Bewußtseinstrübung verantwortlich gemacht werden können, kann oft schon durch eine streng eiweißarme Diät eine Besserung des Krankheitsbildes erzielt werden (26, 1926; 52, 1968; 65, 1967).

c. Abbildung 17 läßt erkennen, daß der Einfluß einer rein pflanzlichen Kost (es wurden 2 kg Äpfel / Tag als Diät gewählt) auf die Ausscheidung der Phenole und aromatischen Hydroxysäu-

ren im 24 Stunden - Urin ganz erheblich ist. Der Mittelwert der Phenolausscheidung lag bei 5 gesunden Versuchspersonen um 167 % (freie Körper) und 137 % (gebundene Körper) über den aus Tabelle 11 entnommenen Vergleichswerten (Mittelwert von 20 gesunden Personen bei Normalkost). Es ist also durchaus möglich, daß die zum Teil erheblichen Differenzen der Einzelwerte der Tabelle 11 teilweise auf einen unterschiedlichen pflanzlichen Nahrungsanteil zurückzuführen sind. Es ist also erforderlich, daß, um vergleichbare Werte zu erzielen, auf einen qualitativ und quantitativ in etwa gleichen pflanzlichen Nahrungsanteil bei den verschiedenen Versuchspersonen geachtet wird. Entsprechende Angaben müßten dann zusammen mit den gefundenen Phenolwerten gemacht werden.

d. Ileuskranke

Der Vergleich der einzelnen Werte zeigt,

aa. daß bei den leichten Fällen (Lfd. Nr. 1 und 2) die freien Phenolkörper des Serums das 1,7 - 1,9 fache und die gebundenen Phenolkörper das 1,3 - 1,7 fache des Mittelwertes der Normalwerte aus Tabelle 12 betragen.

bb. daß bei den mittelschweren Fällen (Lfd. Nr. 3 - 6) die freien Phenolkörper des Serums das 2,0 bis 2,3 fache und die gebundenen Phenolkörper das 1,6 bis 2,1 fache des Mittelwertes der Normalwerte betragen.

cc. daß bei den schweren Fällen (Lfd. Nr. 7 - 10) die

freien Phenolkörper das 2,4 - 3,4 fache und die gebundenen Phenolkörper das 2,3 - 3,3 fache des Mittelwertes der Normalwerte betragen.

Während sich bei sämtlichen Patienten der ersten und zweiten Gruppe (leichte und mittelschwere Fälle) während der stationären Behandlung keine Zeichen einer Störung der Bewußtseinslage feststellen ließen, waren alle Patienten der Gruppe III (schwere Fälle) leicht (Lfd. Nr. 8), stärker (Lfd. Nr. 9 und 10) oder sehr stark (Lfd. Nr. 7) bewußtseinsgetrübt. Die Angaben über die Bewußtseinslage beziehen sich jeweils auf den Höhepunkt der Erkrankung.

Vor allem die freien Phenole und aromatischen Hydroxysäuren und nicht die gebundenen Substanzen sind für die toxischen Wirkungen der Phenolkörper verantwortlich. Bei den schweren Ileusfällen beträgt die Konzentration der freien Phenolkörper im Serum das 2,4 - 3,4 fache des Mittelwertes der Normalpersonen. Die Bewußtseinstrübung dieser Patienten könnte also teilweise durch die hohe Konzentration der freien Serum - Phenole verursacht sein. Während bei Patienten im Endstadium der chronischen Nephritis nach den Untersuchungen BECHERs eine chronische Phenolvergiftung vorliegt, handelt es sich bei den Patienten der Gruppe III (schwere Fälle) sicher um eine akute Intoxikation. Dieses Ergebnis bestätigt die bereits 1937 von BECHER (16, 1937) aufgestellten Vermutungen über die Möglichkeit der intestinalen Autointoxikation beim Ileuskranken. Durch eine entsprechende antibiotische

Behandlung mit Chloramphenicol oder Neomycin (72, 1969) kann die Darmflora soweit unterdrückt werden, daß freie Phenole nicht mehr und freie aromatische Hydroxysäuren deutlich vermindert im Urin ausgeschieden werden. Neben der operativen oder konservativen Behandlung des Ileus= kranken sollte also in jedem Fall auch ein die Darmflora unterdrückendes Antibiotikum gegeben werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. In der vorliegenden Arbeit wurde in der Einleitung auf die klinische Bedeutung der Phenole und aromatischen Hydroxysäuren eingegangen. Anschließend wurde die Biochemie der Phenolkörper (Chemismus, Vorkommen, Stoffwechsel im menschlichen Organismus) dargestellt.

2. Im methodischen Teil wurden durch Vereinfachung und Modifizierung der Methoden SCHMIDTs und DE MEIOs zwei nicht sehr aufwendige und leicht reproduzierbare Nachweisverfahren zur quantitativen Bestimmung der freien und gebundenen Phenole und aromatischen Hydroxysäuren entwickelt. Es gelang vor allem, die Aufbereitung der biologischen Flüssigkeiten (Ätherextraktion, Hydrolyse) wesentlich einfacher zu gestalten.

   a. Mit der von den oben genannten Autoren beschriebenen, apparativ sehr aufwendigen kontinuierlichen Ätherextraktion der Phenolkörper konnten nur sehr wenige gleichzeitig laufende Bestimmungen durchgeführt werden. Die in dieser Arbeit beschriebene diskontinuierliche Ätherextraktion in den auf Seite 40 abgebildeten Scheidetrichtern ist ebenfalls vollständig, wie aus den in Tabelle 3 (Seite 63 - 65) wiedergegebenen Ergebnissen hervorgeht. Vor allem erlaubt diese Art der Ätherextraktion etwa 20 gleichzeitig laufende Bestimmungen. Dadurch wird es erst möglich, die Methode routinemäßig und nicht nur im wissenschaftlichen Labor zu verwenden.

   b. Weiter gelang es, die Hydrolyse der gebundenen Phenolkörper

in Reagensgläsern (s. Abb. 3 und 4, Seite 40) durchzuführen. Die bisher unter Verwendung von Rückflußkühlern erfolgte Hydrolyse war ebenfalls apparativ sehr aufwendig und erlaubte auch nur wenige gleichzeitig laufende Bestimmungen.

c. Durch diese beiden methodischen Vereinfachungen war es erst möglich, die Bestimmungen mit kleinen Substratmengen (1 ml Urin, 2 ml Serum) durchzuführen. Von SCHMIDT wurden z.B. noch 20 ml Urin bzw. 10 ml heparinisiertes Blut zu einer Bestimmung benötigt.

3. Mit den beschriebenen Methoden wurden die freien und gebundenen Phenolkörper des 24 Stunden - Urins und des Serums je 20 gesunder Personen bestimmt.

   a. Im 24 Stunden - Urin fanden sich folgende Mittelwerte : 222 mg freie (Maximum : 293 mg, Minimum : 157 mg) und 208 mg gebundene (Maximum:247 mg, Minimum : 140 mg) Phenole.

   b. die Werte im Serum betrugen : 0,19 mg % freie (Maximum : 0,27 mg %, Minimum : 0,10 mg %) und 0,24 mg % gebundene (Maximum : 0,33 mg %, Minimum : 0,12 mg %) Phenole.

   Es besteht also eine sehr erhebliche Schwankungsbreite der Einzelwerte.

4. Weiter wurde der Einfluß verschiedener Proteingaben in der Nahrung (30, 90 und 150 g pro Tag) und einer rein pflanzlichen Diät (2 kg Äpfel pro Tag) auf die Ausscheidung der Phe-

nole im 24 Stunden - Urin von 10 bzw. 5 gesunden Personen untersucht.

a. Bei einer Diät mit 90 g Eiweiß / Tag entsprach der Mittelwert der freien und gebundenen Phenole dem der 20 gesunden Vergleichspersonen.

b. Bei einer Diät mit 30 g bzw. 150 g Eiweiß / Tag lag der Mittelwert der freien und gebundenen Phenole um rund 25 % niedriger bzw. 25 % höher als der der 20 gesunden Vergleichspersonen.

c. Bei der Apfeldiät lag der Mittelwert der freien um 167 % und der der gebundenen Phenole um 137 % über dem der 20 gesunden Vergleichspersonen.

Aus diesen Ergebnissen wird geschlossen, daß die große Schwankungsbreite der Normalwerte zum Teil durch die Art der Ernährung (Eiweißmenge; Anteil der pflanzlichen Nahrungsmittel) bedingt ist.

5. Schließlich wurde noch die Konzentration der freien und gebundenen Phenole im Serum Ileuskranker in verschiedenen Stadien der Erkrankung bestimmt.

a. Bei leichten Fällen fanden sich die freien Phenole um das 1,7 - 1,9 fache und die gebundenen um das 1,3 - 1,7 fache des Mittelwertes 20 gesunder Vergleichspersonen erhöht. Bei den mittelschweren Fällen lagen die Werte beim 2 - 2,3 fachen bzw. 1,6 - 2,1 fachen und bei den schweren Fällen beim 2,4 - 3,4 fachen bzw. 2,3 - 3,3 fachen.

b. Bei sämtlichen Patienten mit schwerem Krankheitsbild bestanden während des Höhepunktes der Erkrankung deutliche

Störungen der Bewußtseinslage bis zum Präkoma.
Aus diesen Ergebnissen wird geschlossen, daß die beobachteten Veränderungen der Bewußtseinslage sehr wahrscheinlich zum Teil durch eine akute Intoxikation durch freie Phenole verursacht wird.

6. Abschließend wurden die Ergebnisse diskutiert und mit den in der Literatur angegebenen Werten verglichen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

(1) BAUMANN, E. — Zitiert in WILLIAMS, R.T. : Detoxication mechanisms. John Wiley and Sons INC. New York (1949) Chapter V : The metabolism of phenols.

(2) BAUMANN, E. — Zitiert in BRAY, H.G., THORPE, W.V. : Methods of biochemical analysis. Interscience Publishers INC. New York (1954) Volume I : Analysis of phenolic compounds of interest in metabolism.

(3) BECHER, E. — Über eine neue, einfache Methode zur Feststellung der Niereninsuffizienz im Blut. Mü.med.Wschr. 71, 1611 (1924)

(4) BECHER, E. — Über das Vorkommen aromatischer Gruppen in enteiweißtem Blut, Körperflüssigkeiten und Geweben, nachgewiesen am Ausfall der Xanthoproteinreaktion. Mü.med.Wschr. 71, 1677 (1924)

(5) BECHER, E. — Über das Vorkommen von aromatischen Oxysäuren und Phenolen im enteiweißten Blut und über die Bedeutung derselben bei echter Urämie. Arch.klin.Med. 145, 333 (1924)

(6) BECHER, E. — Über Unterschiede im Verhalten des Blutes bei Niereninsuffizienz der akuten Nephritis und der Schrumpfniere und die Verwertbarkeit der Xanthoproteinprobe in eiweißfreiem Blutfiltrat für die Diagnose und Prognose der Niereninsuffizienz. Mü.med.Wschr. 72, 1020 (1925)

(7) BECHER, E. — Die Diazo - und Urochromogenreaktion im Blutfiltrat bei Niereninsuffizienz, ihre Erklärung und ihre Bedeutung. Ein Beitrag zur Kenntnis des Blutchemismus bei Azotämie. Arch.klin.Med. 148, 10 (1925)

(8) BECHER, E.
Studien über Chromogene im Serum und Harn von Nierenkranken und über die Entstehung der hellen Harnfarbe bei Schrumpfnieren.
Arch.klin.Med. 148, 46 (1925)

(9) BECHER, E.
Studien über das Verhalten der Xanthopriteinreaktion im enteiweißten Blut unter normalen und pathologischen Verhältnissen.
I. Über das Zustandekommen der Reaktion.
Arch.klin.Med. 148, 159 (1925)

(10) BECHER, E.
Studien über die Pathogenese der echten Urämie, insbesondere über die Bedeutung der retinierten Phenole und anderer Darmfäulnisprodukte.
Zentralbl.f.inn.Med. 46, 369 (1925

(11) BECHER, E.
Die Bedeutung des Liquor cerebrospinalis für die Pathogenese der Urämie.
Mü.med.Wschr. 73, 146 (1926)

(12) BECHER, E.
Über zwei verschiedene Formen der Azotämie.
Mü.med.Wschr. 73, 1694 (1926)

(13) BECHER, E.
Über Steigerungen des Blutwertes von Phenol und Phenolderivaten und über das Auftreten von freiem Phenol bei Lebercirrhose.
Mü.med.Wschr. 77, 751 (1930)

(14) BECHER, E.
Vorkommen und Ursachen der Anämie bei Nierenkrankheiten.
Mü.med.Wschr. 77, 1657 (1930)

(15) BECHER, E.
Pathogenese, Symptomatik und Therapie der Urämie.
Erg.d.ges.inn.Med. 18, 51 (1933)

(16) BECHER, E.
Intestinale Autointoxikation (Selbstvergiftung im Darm).
Klin.Woch. 16, 145 (1937)

(17) BECHER, E.
Chemisch - toxikologische Grundlagen der intestinalen Autointoxikation.
Verhandl.d.dtsch.Ges.f.Verdauungs - und Stoffwechselkrankheiten 14, 369 (1938)

(18) BECHER, E., DOENECKE, F., LITZNER, S.
Quantitative Studien über die Fraktion der aromatischen Oxysäuren im Blut bei Krankheiten. Z.klin.Med. 104, 29 (1926)

(19) BECHER, E., HERRMANN, E.
Studien über das Verhalten der Xanthoproteinreaktion im enteiweißten Blut unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Arch.klin.Med. 152, 82 (1926)

(20) BECHER, E., HERRMANN, E.
Das Vorkommen von freiem Indol im Blut bei verschiedenen Krankheiten. Arch.klin.Med. 186, 593 (1940)

(21) BECHER, E., KOCH, F.
Über die pathogenetischen Beziehungen zwischen echter Urämie und den bei Niereninsuffizienzen im Blut retinierten Substanzen. Arch.klin.Med. 148, 78 (1925)

(22) BECHER, E., LITZNER, S.
Beobachtungen über Phenolvergiftungen beim Menschen. Klin.Woch. 5, 1373 (1926)

(23) BECHER, E., LITZNER, S., DOENECKE, F.
Das Vorkommen von aromatischen Oxysäuren im normalen Blut. Mü.med.Wschr. 72, 2009 (1925)

(24) BECHER, E., LITZNER, S., DOENECKE, F.
Das Konzentrationsverhältnis aromatischer Substanzen zwischen Serum und Harn bei Nierengesunden und Nierenkranken. Mü.med.Wschr. 74, 1657 (1927)

(25) BECHER, E., LITZNER, S., TÄGLICH, W.
Das Vorkommen von Phenolen im normalen Blut, über ihren qualitativen und quantitativen Nachweis mit der Millonschen Probe und über bemerkenswerte Blutphenolwerte bei Krankheiten, insbesondere bei perniziöser Anämie. Mü.med.Wschr. 72, 1676 (1925)

(26) BECHER, E., LITZNER, S., TÄGLICH, W.
Der Phenolgehalt des Blutes unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Z.klin.Med. 104, 182 (1926)

(27) BECHER, E., TÄGLICH, W.
Studien über Blutphenole bei Niereninsuffizienz. Zentralbl.f.inn.Med. 46, 353 (1925)

(28) BLOCK, R.J., EMMETT, L.D., ZWEIG, G.
A manual of paper chromatography and paper elektrophoresis. Academic Press INC. New York (1955)

(29) BOOTH, A.N., MASRI, M.S., ROBBINS, D.J., EMERSON, O.H., JONES, F.F., DE EDS, F.
Urinary phenolic acid metabolites of tyrosine. J.Biol.Chem. 235, 2649 (1960)

(30) BRAY, H.G., THORPE, W.V.
Methods of biochemical analysis; Volume I : Analysis of phenolic compounds of interest in metabolism. Interscience Publishers, INC. New York (1954)

(31) COMMINS, B.T., LINDSEY, A.J.
Some phenolic constituents of cigarette smoke. Brit.J.Cancer 10, 504 (1956)

(32) DALGLIESH, C.E.
Metabolism of aromatic amino acids. Advanc.Protein Chem. 10 (1955)

(33) DE MEIO, R.H.
A microextraction procedure for phenol determination. Science 108, 391 (1948)

(34) DICKES, R.
Relation between symptoms of uremia and blood levels of the phenols. Arch.Int.Med. 69, 446 (1942)

(35) DIEBOLD, O., JUNGHANNS, H., ZUKSCHWERDT, L.
Klinische Chirurgie für die Praxis. Band III (Bauchorgane) Georg Thieme Verlag Stuttgart (1962

(36) DOENECKE, F.
Über das Verhalten der Blutplättchen bei echter Urämie. Zentralbl.f.inn.Med. 53, 580 (1932

(37) DUNN, I., WEINSTEIN, M., MAXWELL, M.H., KLEEMAN, C.R.
Significance of circulating phenols in anaemia of renal disease Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 99, 86 (1958

(38) FIESER, L.F., FIESER, M.
Organische Chemie. Verlag Chemie GmbH Weinheim (Bergstr.), (1965)

(39) FLASCHENTRÄGER, B., LEHNARTZ, E. — Physiologische Chemie. Springer Verlag (1954)

(40) GABERMAN, P., ATLAS, D.H., ISAACS, J., KAMMERLING, E.M., EHRLICH, L. — The relationship of xanthoproteic indices to quantitative phenol levels in various azotemic states. J.Lab.Clin.Med. 37, 544 (1951)

(41) GIOVANETTI, S., CIONI, L., DELLA SANTA, M. — I fenoli e gli ossiacidi aromatici eterosolubili nel sangue dei nefropatici e il mecanismo della loro eleminazione renale. Minerva Nefrologica 4, 1 (1957)

(42) GUTZEIT, K. — Intestinale Autointoxikation. Klinisches Bild. Verhandl.d.dtsch.Ges.f. Verdauungs - und Stoffwechselkrankheiten 14, 380 (1938)

(43) HAIS, I.M., MACEK, K. — Handbuch der Papierchromatographie. Gustav Fischer Verlag Jena (1958)

(44) HARBORNE, J.B. — Biochemistry of phenolic compounds. Academic Press London und New York (1964)

(45) HARTMANN, F., RUGE, W. — Untersuchungen über das Phenolsäuremuster bei Leberkranken. Dtsch.Arch.f.klin.Med. 208, 298 (1962)

(46) HARTNETT, J.C. — Possible role of free phenols in renal uremia. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 69, 177 (1948)

(47) HOFFMAN, W.S. — The biochemistry of clinical medicine. Year Book Medical Publishers INC. Chicago (1963)

(48) HOLTMEIER, H. - J. — Diät bei Übergewicht und gesunde Ernährung. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1964)

(49) HUBBARD, R.S., KENNY, P.E., HEZEN, F.J. — The xanthoproteic reaction and phenol content of plasma in patients with urea retention. Am.J.clin.Path. 12, 103 (1942)

(50) KENNY, P.E., HUBBARD, R.S. — Xanthoproteic and indican studies on blood in renal insufficiency. Am.J.clin.Path. 9, 465 (1939)

(51) KLAGES, F. — Lehrbuch der organischen Chemie. Walter Gruyter u. Co; I. Band Berlin (1952)

(52) KLUTHE, R., QUIRIN, H. — Diätbuch für Nierenkranke. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1968)

(53) KOBELAR, J., VESELA, D., OBR, O. — Hladina fenolovych latek pri chorobach ledvin. Cas.lek.ces., Roc 89, 899 (1950)

(54) KRAUS, W. — Phenole, Metabolismus, Chemismus, ein Rückblick über ihre Bestimmungsmethoden und eigene Untersuchungen zu ihrer Erfassung in Serum und Urin. Inaugural - Dissertation aus der I. Medizinischen Klinik der Universität des Saarlandes (1968)

(55) KÜLZ, E. — Zitiert in WILLIAMS, R.T. : Detoxication mechanisms. John Wiley and Sons INC. New York (1949) Chapter V : The metabolism of phenols

(56) LEUTHARDT, F. — Lehrbuch der physiologischen Chemie. Walter De Gruyter u. Co Berlin (1963)

(57) MASON, M.F., RESNIK, H., MINOT, A.S., RAINEY, J., PILCHER, C., HARRISON, T.R. — Mechanism of experimental uremia. Archiv.Int.Med. 60, 312 (1937)

(58) NESBIT, R.M., BURK, L.B., OLSEN, N.S. — Blood level of phenol in uremia. Arch.Surg. 53, 483 (1946)

(59) NISSLE, A. — Gastrointestinale Autointoxikation. Bakteriologisches Referat. Verhandl.d.dtsch.Ges.f.Verdauungs - und Stoffwechselkrankheiten 14, 362 (1938)

(60) OPPENHEIM, M., VANNINI, P., DE JAGO, M., ANGARANO, I.
Ricerche sull ' uremia. Riv.med. Bologna 2, 665 (1956)

(61) POLAYES, S.H., LEDERER, M., FRADKIN, W.Z.
Observations on diazo test in nephritis. J.Lab.Clin.Med. 14, 229 (1928)

(62) RAAB, W.
Cardiotoxic substances in the blood and heart muscle in uremia. J.Lab.Clin.Med. 29, 715 (1944)

(63) ROEN, P.R.
The chemical basis of uremia. J. of Urology 51, 110 (1944)

(64) SALKOWSKI, E., NEUBERG, C.
Zur Kenntnis der Phenylglukuronsäure. Biochem.Z. 2, 308 (1907)

(65) SARRE, H.
Nierenkrankheiten. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1967)

(66) SWENDSEID, M.E., WANDRUFF, B., BETHELL, F.H.
Urinary phenols in pernicious anemia. J.Lab.Clin.Med. 32, 1242 (1947)

(67) SCHMIDT, E.G.
An ether extraction method for the determination of urine phenols. J.Biol.Chem. 145, 533 (1942)

(68) SCHMIDT, E.G.
An ether extraction method for the determination of blood phenols. J.Biol.Chem. 150, 69 (1943)

(69) SCHMIDT, E.G.
Urinary phenols. The simultaneous determination of phenol and p - cresol in urine. J.Biol.Chem. 179, 211 (1949)

(70) SCHMIDT, E.G., MC ELVAIN, N.F., BOWEN, J.J.
Plasma amino acids and ether - soluble phenols in uremia. Am.J.clin.Path. 20, 253 (1950)

(71) SCHMIDT, E.G., SCHMULOVITZ, M.J., SZCZPINSKI, A., WYLIE, H.B.
The phenol and imidazole content of the blood J.Biol.Chem. 120, 705 (1937)

(72) STUMPF, U.
Beitrag zur Untersuchung von freien Phenolkörpern bei Kranken mit Leberkoma mittels der Dünnschichtchromatographie.
Inauguraldissertation aus der I. Medizinischen Klinik der Universität des Saarlandes (1969)

(73) VOLTERRA, M.
Urinary phenols. I. Method of determination.
Am.J.clin.Path. 12, 525 (1942)

(74) WALLACE, S.L., LITTLE, J.M., ROBB, J.R.R.
The relation of phenol retention to uremia and the effect of phthalylsulfathiazole and streptomycin on phenol production.
J.Lab.Clin.Med. 33, 845 (1948)

(75) WILLIAMS, R.T.
Detoxication mechanisms.
John Wiley and Sons INC.
New York (1949)

Herrn Prof. Dr. med. D. Müting danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, den mir zur Verfügung gestellten Laborplatz und die zahlreichen Anregungen bei der Gestaltung der vorliegenden Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 12. September 1938 wurde ich als Sohn des Bundesbahnamtmannes Heinrich Deesz und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Jünger, in Saarbrücken geboren.

Von September 1944 bis Juli 1948 besuchte ich die Volksschulen in Brehna / Kreis Bitterfeld (Sachsen - Anhalt) und Saarbrükken (Rotenbergschule) und anschließend das Realgymnasium in Saarbrücken, wo ich im März 1957 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Sommersemester 1957 bis zum Sommersemester 1962 studierte ich an der Universität des Saarlandes Medizin. Im März 1958 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Juli 1959 die ärztliche Vorprüfung und im Dezember 1962 die ärztliche Prüfung.

Vom 7. Januar bis 10. Juni 1963 leistete ich in der I. Medizinischen Universitätsklinik der Universität des Saarlandes in Homburg / Saar (ärztlicher Direktor : Prof,Dr.med.F.Doenecke), vom 11. Juni 1963 bis 11. Mai 1964 und vom 1. Oktober 1964 bis 31. Januar 1965 an der chirurgischen und gynäkologisch - geburtshilflichen Abteilung des St. Hedwig - Krankenhauses Illingen / Saar (Chefarzt Dr.med.J.Reuter) und vom 15. Mai 1964 bis 15. August 1964 in der Praxis des Herrn Dr.med.H.Enger in Bremen, Kreis Soest (Westfalen) die Medizinalassistentenzeit ab.

Seit 31. Januar 1965 bin ich als Assistenzarzt an der von Herrn Chefarzt Dr.med.J.Reuter geleiteten chirurgischen Abteilung des

St. Hedwig - Krankenhauses Illingen / Saar tätig. Seit 13. Mai 1970 besitze ich die Anerkennung als Facharzt für Chirurgie.